

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/007495 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 471/04, A61K
31/437, 31/444, 31/5377, 31/541, A61P 13/00, 13/02,
13/10, 25/04, 29/00, 43/00

Osaka (JP). 望月 学 (MOCHIZUKI, Manabu) [JP/JP];
〒565-0823 大阪府 吹田市 山田南 5 0-1 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008791

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目
1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-
aka (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 10 日 (10.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-202204 2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

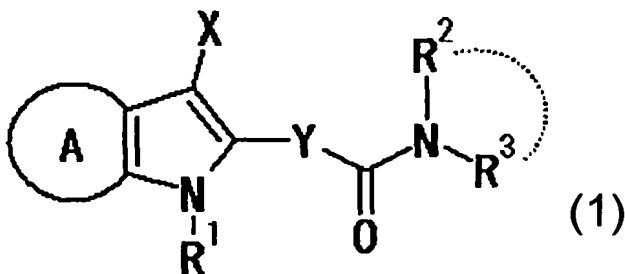
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松本 孝浩
(MATSUMOTO, Takahiro) [JP/JP]; 〒666-0245 兵庫県
川辺郡 猪名川町つつじが丘 1 丁目 2-4 Hyogo (JP).
倉澤 修 (KURASAWA, Osamu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨
城県 つくば市 松代 3 丁目 1 2-1-3 0 8 Ibaraki
(JP). 小田 恒夫 (ODA, Tsuneo) [JP/JP]; 〒567-0895 大
阪府 茨木市 玉櫛 1 丁目 1 5-8 Osaka (JP). 長袋 洋
(NAGABUKURO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒533-0003 大阪
府 大阪市 東淀川区 南江口 1 丁目 3-2 5-6 0 3

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRROLOPYRIDINE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: ピロロピリジン誘導体およびその用途



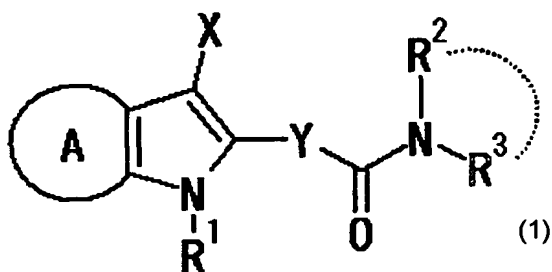
(57) Abstract: A novel pyrrolopyridine derivative which is a compound represented by the formula (1) (wherein ring A represents an optionally substituted pyridine ring; X represents an electron-attracting group; Y represents an optionally substituted, divalent, C₁₋₆ chain hydrocarbon group; R¹ represents an optionally substituted hydrocarbon group; and R² and R³ each independently represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, or an optionally substituted heterocyclic group, or R² and R³ may form an optionally substituted ring in cooperation with the

adjacent nitrogen atom) or a salt of the compound. The pyrrolopyridine derivative has vanilloid receptor agonistic activity and is useful as medicines such as a preventive/therapeutic agent and analgesic for overactive bladder.

[続葉有]

(57) 要約:

式



〔式中、環Aは置換基を有してもよいピリジン環を示し、Xは電子吸引基を示し、Yは置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆鎖状炭化水素基を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R²およびR³は各々独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、あるいはR²およびR³は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩は、バニロイド受容体作動薬活性を有し、過活動膀胱の予防・治療剤、鎮痛剤等の医薬として有用な新規ピロロピリジン誘導体である。

Rec'd PCTO

10 JAN 2005

明 細 書

ピロロピリジン誘導体およびその用途

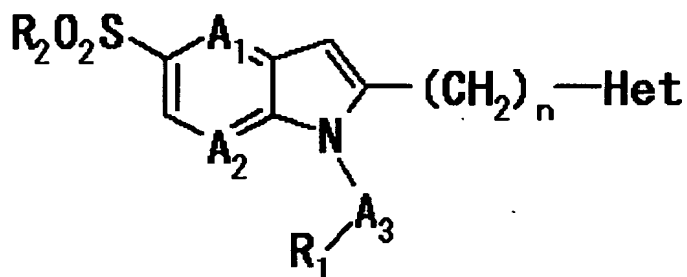
5 技術分野

本発明は、医薬として有用なピロロピリジン誘導体、その製造法および用途に関する。

背景技術

- 10 従来から医薬として有用なピロロピリジン誘導体が報告されている(WO 99/61436、WO 88/01997)。

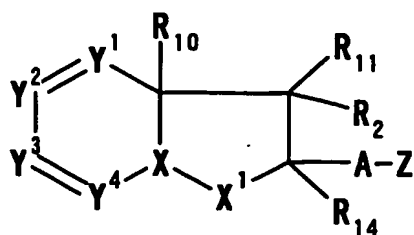
WO 99/61436には、式



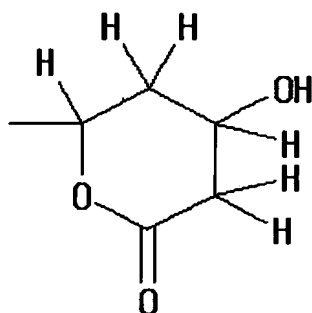
- 15 [式中、Het は、置換されていてもよい複素環式基を表し；A₁及びA₂は、それぞれ独立して、-CH=又は-N=を表し；A₃は、-CH₂-などを表し；R₁は、4-フルオロフェニル基などを表し；R₂は、C₁₋₃アルキル基を表し；nは、0、1または2を表す。ただし、A₁及びA₂の両方が-CH=である場合、A₃は-CH₂- または -SO₂-

を表す]で示される化合物が、抗炎症作用を示すことを記載されている。

- 20 WO 88/01997には、式



- 〔式中、 Y^1-Y^4 の 1 つは $-N-$ であり、そして他は $-CH-$ であり、 X は $-C(R_1)_5-$ であり、 X^1 は $-N(R_1)-$ であり、 R_{10} および R_{15} 並びに R_{11} 及び R_{14} は結合を形成し、 R_1 は第一または第二 C_{1-4} アルキルであり、 R_2 は置換フェニル、
 5 第一または第二 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル- $(CH_2)_m-$ であり、 A は $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $n = 1, 2, 3$ であり、 Z は $-CH(OH)-CH_2-CH(OH)-CH_2-COOR_8$ または、



- を表す〕で示される化合物が、低脂肪蛋白質剤 (hypolipoproteinemic)
 10 およびアテローム性動脈硬化症剤として有用であることを記載されている。

- また、バニロイド受容体作動薬活性を有する化合物としては、米国特許
 第 5,099,030 号、第 5,045,565 号、第 5,403,868 号、
 第 4,564,633 号、第 4,544,669 号、第 4,532,139 号、
 15 第 4,544,668 号、第 4,493,848 号、第 4,460,602 号、
 第 4,424,205 号、第 4,443,473 号および第 4,401,663
 号に開示されているカプサイシン誘導体が知られている。

- 米国特許第 4,313,958 号には、カプサイシンが鎮痛薬として利用
 できることが開示されている。特表 2001-513551 号には、レジ
 20 ニフェラトキシンが尿失禁の治療薬として利用できることが開示されて

いる。特開 2001-158738 号には、カプサイシノイド様物質が鎮痛薬として開示されている。W000/50387 にも、医薬として有用なベンゼン誘導体が開示されている。

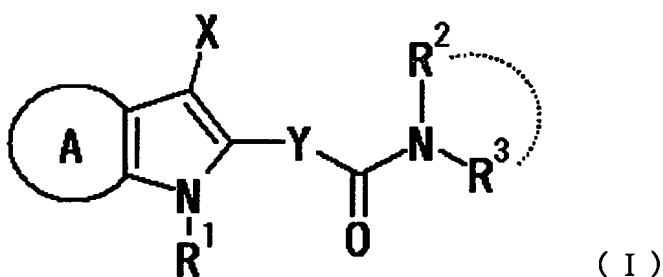
5 発明の開示

バニロイド受容体作動薬活性を有し、急性・慢性の全身性および局所性の痛み・炎症の治療、過活動膀胱および膀胱炎による頻尿・尿失禁等の予防・治療用の医薬品として有用な化合物の開発が切望されていることに鑑み、本発明はこのような医薬品として有用な化合物を開発することを目的とする。

本発明者らは、式 (I) で表される 3 位に電子吸引性基を有し、2 位にアクリルアミド基を含有することに化学構造上の特徴を有する新規な、ピロロピリジン系化合物が、その特異な化学構造に基づいて予想外にも優れたバニロイド受容体作動作用を有し、鎮痛剤、過活動膀胱の予防・治療剤等の医薬として有用であることを見出し、さらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

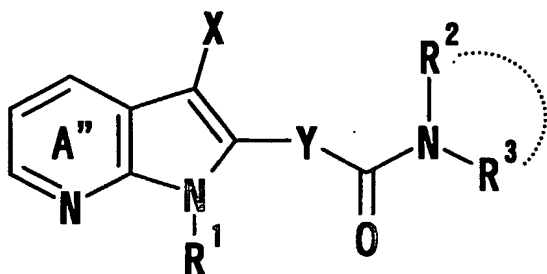
(1) 式



[式中、環 A は置換基を有してもよいピリジン環を示し、X は電子吸引基を示し、Y は置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-6} 鎖状炭化水素基を示し、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^2 および R^3 は各々独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、あるいは R^2 および R^3 は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]

で表される化合物またはその塩、

(2) 式



〔式中、環A''はC₁₋₄アルキル基およびモノー、ジーまたはトリーハロ
ゲノーC₁₋₄アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有してい
てもよいピリジン環を示し、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示
す。〕で表される化合物またはその塩である前記(1)記載の化合物、

(3) Xがニトリル基である前記(1)記載の化合物、

(4) Yが-CH=CH-または-(CH₂)₂-である前記(1)記載の化合物、

(5) R¹が、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、モノー、ジーまたは
はトリーハロゲノーC₁₋₄アルキル基およびC₁₋₄アルコキシ基から選ば
れる1ないし4個の置換基を各々有していてもよい、(1)ベンゼン環が
縮合していてもよいC₅₋₇シクロアルキル基、(2)C₇₋₁₉アラルキル基、(3)
5または6員複素環-C₁₋₄アルキル基または(4)C₆₋₁₄アリールオキシ
-C₁₋₄アルキル基である前記(1)記載の化合物、

(6) R²およびR³が、一方が水素原子またはC₁₋₄アルキル基で、
他方がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、モノー、ジーまたはトリーハロ
ゲノーC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシ-カルボ
ニル基、シアノ基、C₁₋₄アルキル-カルボニルアミノ基およびヒドロキシ
20 基から選ばれる1ないし4個の置換基を各々有していてもよい、5または
6員複素環基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₉アラルキル基、C₃₋₁₀シクロアル
キル基、5または6員複素環-C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₆アルキル基で
あるか、または、R²およびR³が隣接する窒素原子とともに、炭素原子
と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる
25 ヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5～6員の含窒素複素環を

形成する場合であって、当該含窒素複素環がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲノ- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基および C_{1-4} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1ないし4個の置換基を有してもよいものである前記(1)記載の化合物、

5 (7) (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド、

10 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-メチル-N-フェニルプロパ-2-エンアミド、

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド、

15 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、またはそれらの塩、

20 (8) 前記(1)記載の化合物のプロドラッグ、

(9) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

(10) バニロイド受容体作動薬である前記(9)記載の医薬、

(11) 局所投与用である前記(10)記載のバニロイド受容体作動薬、

25 (12) 過活動膀胱の予防・治療剤である前記(10)記載のバニロイド受容体作動薬、

(13) 鎮痛剤である前記(10)記載のバニロイド受容体作動薬、

(14) 哺乳動物に対して前記(1)記載の化合物またはそのプロド

ラッグの有効量を投与することを特徴とする過活動膀胱の予防・治療方法、

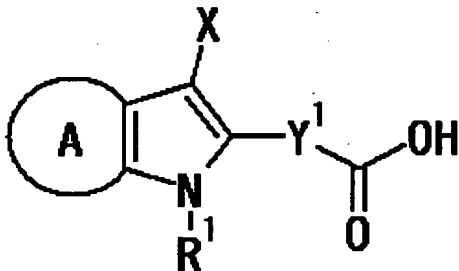
(15) 哺乳動物に対して前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする鎮痛方法、

5 (16) 過活動膀胱の予防・治療剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用、

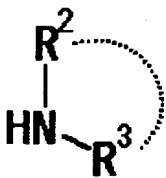
(17) 鎮痛剤を製造するための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用に関する。

本発明は、更に、

10 (18) 式

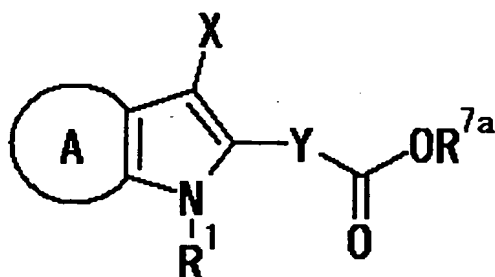


〔式中、Y¹は置換基を有していてもよいC₂-₆アルケニレン基またはC₂-₆アルキニレン基を、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と式



15 〔式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させ、次いで所望により還元反応に付すことを特徴とする前記(1)記載の化合物の製造法、

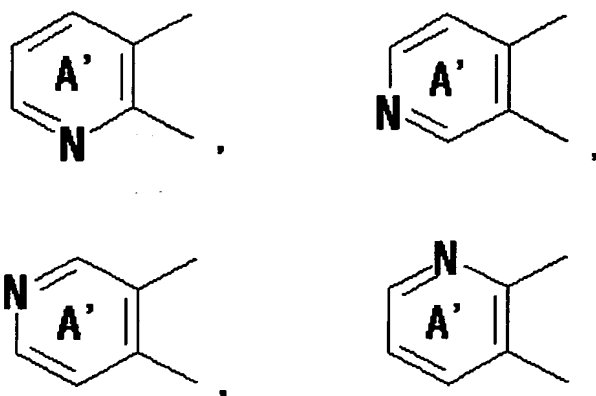
20 (19) 式



- 〔式中、 R^{7a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、その他の記号は前記（１）記載と同
- 5 意義を示す。〕で表される化合物またはその塩をも提供する。

発明を実施するための最良の形態

環 A で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」としては、式



- 10 〔式中、環 A' は置換基を有していてもよいピリジン環を示す。〕で表されるピリジン環が挙げられる。

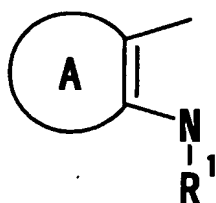
- 環 A または環 A' で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 C_{3-6} シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 C_{2-6} アルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等）、 C_{2-6} アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等）、C
- 15

- 7-11 アラルキル（例えば、ベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等）、
C₆₋₁₀ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、C₁₋₆ アルコキシ（例
例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イ
5 ソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等）、C₆₋₁₀ アリールオキシ（例
例えば、フェノキシ等）、ホルミル、C₁₋₆ アルキル-カルボニル（例えば、
アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等）、C₆₋₁₀ アリール
-カルボニル（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等）、ホルミルオキ
シ、C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ（例えば、アセチルオキシ、プロピ
10 オニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等）、C₆₋₁₀ アリー
ル-カルボニルオキシ（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等）、
カルボキシル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニ
ル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボ
ニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカル
15 ボニル等）、C₇₋₁₁ アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオ
キシカルボニル等）、カルバモイル、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ
-C₁₋₄ アルキル（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロ
メチル、2,2,2-トリフルオロエチル等）、オキソ、アミジノ、イミノ、
アミノ、モノ-C₁₋₄ アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミ
20 ノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等）、ジ-C₁₋₄
アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピ
ルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ
等）、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原
子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい3ないし6
25 員の環状アミノ（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、
ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、
ピペリジニル、モルホリニル、ジヒドロピリジニル、ピリジニル、N-メチルピペ
ラジニル、N-エチルピペラジニル等）、炭素原子以外に窒素原子、酸素原
子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個（好ましくは1ないし3個）
のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単

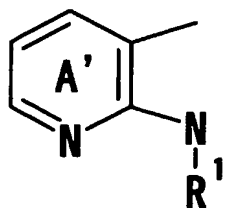
環式ないし 3 環式、好ましくは単環式または 2 環式) 複素環基 (例えば、2-または 3-チエニル、2-または 3-フリル、1-、2-または 3-ピロリル、1-、2-または 3-ピロリジニル、2-、4-または 5-オキサゾリル、3-、4-または 5-イソオキサゾリル、2-、4-または 5-チアゾリル、3-、4-または 5-イソチアゾリル、3-、4-または 5-ピラゾリル、2-、3-または 4-ピラゾリジニル、2-、4-または 5-イミダゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または 2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 員環基、例えば、2-、3-または 4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または 4-ピリジル、2-、4-または 5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または 5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-、3-または 4-ピペリジル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、1, 4-オキサジニル、1, 4-チアジニル、1, 3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または 4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または 4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 6 員環基、例えば、インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 2 環性または 3 環性縮合環基(好ましくは、上記の 5 ないし 6 員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含んでいてもよい 5 ないし 6 員環基 1 ないし 2 個と縮合して形成される基) 等)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、メルカプト、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、

- スルファモイル、モノー C_{1-6} アルキルスルファモイル（例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等）、ジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル（例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等）、 C_{1-6} アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）、 C_{6-10} アリールチオ（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等）、 C_{6-10} アリールスルフィニル（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等）、 C_{1-6} アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等）、 C_{6-10} アリールスルホニル（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等）などから選ばれる 1 ないし 3 個が挙げられる。

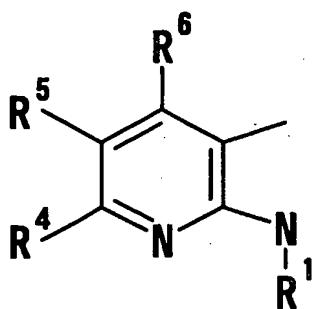
環 A、即ち、式 (I) の部分構造：



が、式



- 20 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表されるもの、即ち、式



〔式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は各々独立して、水素原子または上述の環Aまたは環A'で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の「置換基」として例示したものを示す。〕で表されるピリジン環が好ましく、 R^4 および R^6 が C_{1-4} アルキル基（例、メチル、エチル等）、モノー、ジーまたはトリーハロゲノ- C_{1-4} アルキル基（例、トリフルオロメチル等）で、 R^5 が水素原子であるものがより好ましい。

Xで示される「電子吸引基」としては、ニトリル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲノ- C_{1-4} アルキル基（例、トリフルオロメチル等）、ハロゲン原子（例、フルオロ等）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル等）などが挙げられる。Xはニトリル基が好ましい。

Yで示される「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 鎖状炭化水素基」の「2価の C_{1-6} 鎖状炭化水素基」としては、 C_{1-6} アルキレン基（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ など）； C_{2-6} アルケニレン基（例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など）； C_{2-6} アルキニレン基（例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-$ など）が挙げられる。

Yで示される「置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、上述の環Aまたは環A'で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の「置換基」と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし4個である。好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、モノー、ジーまたはトリーハロゲノ- C_{1-4} アルキル基（例、トリフルオロメチル等）、 C_{1-4} アルコキシ基（例、

メトキシ、エトキシ等) などである。

Y は $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ が好ましく、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ がより好ましい。

R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式－脂肪族炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数 1 ないし 16 個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、アリールおよびアラルキル等が用いられる。

10 「アルキル」は、例えば、低級アルキル等が好ましく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等の C_{1-6} アルキル等が用いられる。

15 「アルケニル」は、例えば、低級アルケニル等が好ましく、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよび 2,2-ジメチル-ペンタ-4-エニル等の C_{2-7} アルケニル等が用いられる。

20 「アルキニル」は、例えば、低級アルキニル等が好ましく、例えば、エチニル、プロパルギルおよび 1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル等が用いられる。

「シクロアルキル」は、例えば、低級シクロアルキル等が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2,2,1]ヘプタニルおよびアダマンチル等の C_{3-10} シクロアルキル等が用いられる。

25 「シクロアルケニル」は、例えば、低級シクロアルケニルが好ましく、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の C_{3-6} シクロアルケニル等が用いられる。

「シクロアルキルアルキル」は、例えば、低級シクロアルキルアルキルが好ましく、例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シ

クロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル等の C_{4-12} シクロアルキルアルキル等が用いられる。

「シクロアルケニルアルキル」は、例えば、低級シクロアルケニルアルキル基が好ましく、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキセニルプロピル、シクロヘプテニルメチル、シクロヘプテニルエチルおよびビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イルメチル等などの C_{4-12} シクロアルケニルアルキル等が用いられる。

「アリール」は、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリルおよび2-アンスリル等の C_{6-14} アリール等が用いられ、フェニル等が好ましい。

「アラルキル」は、例えば、ベンジル、ナフチルエチル、ベンズヒドリル、トリチル等の C_{7-19} アラルキル基等が用いられ、ベンジル、ベンズヒドリル等が好ましい。

また、 R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記「シクロアルキル」または「シクロアルキルアルキル」のシクロアルキル基がベンゼン環と縮合して形成される基（例、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル等の多環式炭化水素基）を包含する。

R^1 、 R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、上述の環Aまたは環A'で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の「置換基」と同様のものが挙げられる。置換基の数は1ないし4個である。

R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個（好ましくは1ないし3個）のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環式ないし3

環式、好ましくは単環式または2環式)複素環基等が挙げられる。例えば、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-または3-ピロリジニル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、3-または4-ピラゾリジニル、2-、4-または5-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員環基、例えば、2-、3-または4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-または5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-、3-または4-ピペリジル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員環基、例えば、インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合環基(好ましくは、上記の5ないし6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし6員環基1ないし2個と縮合して形成される基)等が用いられる。中でも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員(好ましくは5または6

員)の複素環基が好ましい。

R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば、上述の環Aまたは環A'で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」と同様のもの等が用いられる。

- 5 R^2 および R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、それぞれ上記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

- 10 R^2 および R^3 が隣接する窒素原子とともに形成する環としては、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3～8員(好ましくは5～6員)の含窒素複素環等(例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリジン、
- 15 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン等)が挙げられる。かかる環は、上述の環Aまたは環A'で示される「置換基を有していてもよいピリジン環」の「置換基」と同様の置換基を1ないし4個有していてもよい。

- R^1 は、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-4} アルキル基(例、メチル、エチル等)、モノー、ジーまたはトリハロゲン- C_{1-4} アルキル基(例、トリフルオロメチル等)および C_{1-4} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)などから選ばれる1ないし4個(好ましくは1または2個)の置換基(置換基群A)を各々有していてもよい、
- 20 (1)ベンゼン環が縮合していてもよい C_{5-7} シクロアルキル基(例、テトラヒドロナフタレニル、インダニル等)、(2) C_{7-19} アラルキル基(例、ベンジル、ベンズヒドリル等)、(3)5または6員複素環- C_{1-4} アルキル基(例、2-チエニルメチル、3-ピリジルメチル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし6員芳香族または非芳香族複素環- C_{1-4} アルキル基等)または(4) C_{6-14} アリーロキシ-
- 25

C₁₋₄アルキル基（例、2-フェノキシエチル等）等が好ましい。なお、置換基群Aは、(1)～(4)の基のベンゼン環、複素環などの環の部分、あるいはアルキル部分のいずれに置換されていてもよい。

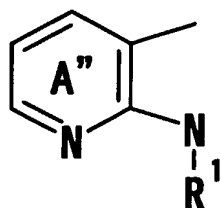
R¹としては、1または2個のC₁₋₄アルコキシ基で置換されていてもよく、ベンゼン環が縮合していてもよいC₅₋₇シクロアルキル基（例、テトラヒドロナフタレニル、インダニル等）がより好ましく、テトラヒドロナフタレニルが最も好ましい。

R²およびR³は、一方が水素原子またはC₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル等）で、他方がハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル等）、モノー、ジーまたはトリハロゲノ-C₁₋₄アルキル基（例、トリフルオロメチル等）、C₁₋₄アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ等）、C₁₋₄アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、シアノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基（例、メチルカルボニルアミノ等）およびヒドロキシ基などから選ばれる1ないし4個（好ましくは1または2個）の置換基を各々有していてもよい、5または6員複素環基（例えば、テトラヒドロピラニル、ピリジル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし6員芳香族または非芳香族複素環基等）、C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル等）、C₇₋₁₉アラルキル基（例、ベンジル等）、C₃₋₁₀シクロアルキル基（例、シクロヘキシル等）、5または6員複素環-C₁₋₄アルキル基（例、ピリジルメチル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし6員芳香族または非芳香族複素環基等）またはC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル等）等が好ましく、または、R²およびR³が隣接する窒素原子とともに、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5～6員の含窒素複素環（例えば、モルホリン、チオ

モルホリン等)を形成する場合であって、当該含窒素複素環がハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 C_{1-4} アルキル基(例、メチル、エチル等)、モノー、ジーまたはトリーハロゲン- C_{1-4} アルキル基(例、トリフルオロメチル等)、 C_{1-4} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)および C_{1-4} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)などから選ばれる1ないし4個(好ましくは1または2個)の置換基を有していてもよいものが好ましい。

R^2 および R^3 としては、一方が水素原子または C_{1-4} アルキル基で、他方がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲン- C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、シアノ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよい、 C_{6-14} アリール基(例、フェニル等)がより好ましい。

式(I)で表される化合物としては、環Aが、式



[式中、環A'は C_{1-4} アルキル基およびモノー、ジーまたはトリーハロゲン- C_{1-4} アルキル基から選ばれる1ないし3個(好ましくは1または2個)の置換基を有していてもよいピリジン環を示す。]で表されるもので、

Xがニトリル基で、

Yが $-CH=CH-$ または $-(CH_2)_2-$ で、

R^1 が、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲン- C_{1-4} アルキル基および C_{1-4} アルコキシ基から選ばれる1ないし4個(好ましくは1または2個)の置換基を各々有していてもよい、(1)

ベンゼン環が縮合していてもよい C_{5-7} シクロアルキル基、(2) C_{7-19} アラリル基、(3) 5または6員複素環- C_{1-4} アルキル基(例、2-チエニ

ルメチル、3-ピリジルメチル、テトラヒドロ-2-フラニルメチル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし6員芳香族または非芳香族複素環-C₁₋₄アルキル基等) または (4) C₆₋₁₄アリールオキシ-C₁₋₄アルキル基で、

- 5 R²およびR³が、一方が水素原子またはC₁₋₄アルキル基で、他方がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシ-カルボニル基、シアノ基、C₁₋₄アルキル-カルボニルアミノ基およびヒドロキシ基から選ばれる1ないし4個(好ましくは1または2個)の置換基を各々有していてもよい、
- 10 5または6員複素環基(例えば、テトラヒドロピラニル、ピリジル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし6員芳香族または非芳香族複素環基等)、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₉アラルキル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、5または6員複素環-C₁₋₄アルキル基(例、ピリジルメチル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし6員芳香族または非芳香族複素環基等)またはC₁₋₆アルキル基であるか、または、R²およびR³が隣接する窒素原子とともに、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい5~6員の
- 15 含窒素複素環(例えば、モルホリン、チオモルホリン等)を形成する場合であって、当該含窒素複素環がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基およびC₁₋₄アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1ないし4個(好ましくは1または2個)の置換基を有していてもよいものが好ましい。
- 20

- 25 本発明の式(I)で表される化合物及びその合成中間体の塩としては、酸付加塩、例えば、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p

ートルエンスルホン酸塩など）等のほか、塩基との塩（例えば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩）を形成していてもよく、医薬上許容される塩が好ましい。

なお、式（I）で表される化合物またはその塩は水和物、溶媒和物であってもよく、以下、それぞれ塩、水和物、溶媒和物も含め化合物（I）と称する。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物をいう。

化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物（I）がヒドロキシを有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（I）がカルボキシル基を有する場合該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステ

ル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物

5 (I)に変化するものであってもよい。

化合物(I)のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物(I)のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。

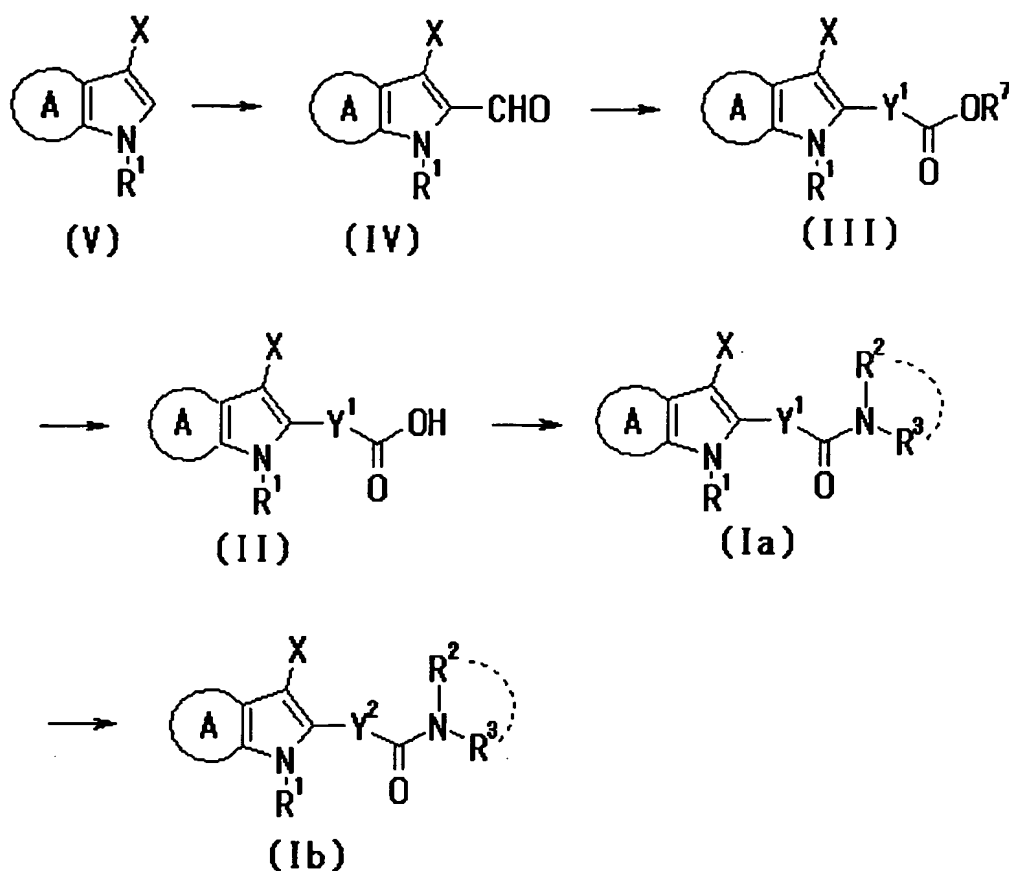
15 化合物(I)のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

20 また、化合物(I)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物(I)は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に包含される。

25 本発明の化合物(I)は、例えば、製造法1またはこれに準じる方法によって製造することができる。

〔製造法1〕



〔式中、R⁷は各々置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を、Y¹は各々置換基を有していてもよいC₂-₆アルケニレン基またはC₂-₆アルキニレン基を、Y²は置換基を有していてもよいC₁-₆アルキレン基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

R⁷で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、上述のR²およびR³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R⁷で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、上述のR²およびR³で示される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

Y¹で示される「各々置換基を有していてもよいC₂-₆アルケニレン基またはC₂-₆アルキニレン基」およびY²で示される「置換基を有していてもよいC₁-₆アルキレン基」の「置換基」としては、上述のYで示される「置換基を有していてもよい2価のC₁-₆鎖状炭化水素基」の「置換基」

と同様のものが用いられる。

製造法 1 に従って、まず、化合物 (V) をホルミル化反応に付し、化合物 (IV) を製造する。

ホルミル化反応は、常法に従い、塩基とホルミル化剤の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、リチウム ジイソプロピルアミド、*n*-ブチル リチウム、*sec*-ブチル リチウム、*tert*-ブチル リチウムなどが挙げられる。

ホルミル化剤としては、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、*N*-ホルミルモルホリン、*N*-ホルミル-*N*-メチルアニリンなどが挙げられる。

塩基とホルミル化剤の使用量は、それぞれ化合物 (V) に対して好ましくは、約 1 ないし約 5 モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；ベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサンなどの炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物 (V) に対し、1 ないし 100 容量倍である。

反応温度は、通常約 -100 ないし 100°C 、好ましくは -80 ないし 25°C である。

反応時間は、通常、約 0.1 ないし約 24 時間である。

こうして得られる化合物 (IV) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

また、化合物 (IV) は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

ついで、化合物 (IV) をヴィッティッヒ反応に付し、化合物 (III) を製造する。ヴィッティッヒ反応は、常法に従い、塩基とリン試薬の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。塩基としては、水素化ナトリウム、*n*-ブチル リチウム、ビス(トリメチルシリル)アミド リチウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、ナトリム エトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、*tert*-ボトキシ カリウムなどが挙げられ

る。

リン試薬としては、ホスホノ酢酸トリエチル、ホスホノ酢酸トリメチル、
(2-メトキシ-2-オキソエチル)(トリフェニル)ホスホニウム ブロマイ
ド、(2-エトキシ-2-オキソエチル)(トリフェニル)ホスホニウム ブロマ
5 イド、(2-エトキシ-1-ヨード-2-オキソエチル)(トリフェニル)ホスホニウ
ム アイオダイドなどが挙げられる。

塩基とリン試薬の使用量は、それぞれ化合物 (IV) に対して好ましく
は、約 1 ないし約 5 モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒド
10 ロフランなどのエーテル類；ベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサン
などの炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチル
スルホキシドなどのスルホキド類；エタノールなどのアルコール類などが
挙げられる。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物 (V) に対し、1
ないし100容量倍である。

15 反応温度は、通常約 -100 ないし 250°C 、好ましくは 0 ないし 125°C である。

反応時間は、通常、約 0.1 ないし約 24 時間である。

こうして得られる化合物 (IV) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、
減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クラマトグラフィーなどによ
20 り、単離精製することができる。

また、化合物 (III) は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

ついで、化合物 (III) を加水分解反応に付し、化合物 (II) を製造す
る。

加水分解反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない
25 溶媒で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水
酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリム エトキシド、
tert-ボトキシ カリウムなどが挙げられる。

塩基の使用量は、それぞれ化合物 (IV) に対して好ましくは、約 1 ない
し約 5 モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；ベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサンなどの炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキド類；エタノールなどのアルコール類などが
5 挙げられる。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物（V）に対し、1
ないし100 容量倍である。

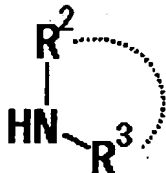
反応温度は、通常約 -100 ないし 250°C 、好ましくは 0 ないし 125°C である。

反応時間は、通常、約 0.1 ないし約 24 時間である。

10 こうして得られる化合物（IV）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

また、化合物（II）は、単離せずに次の反応に用いてもよい。

ついで、化合物（II）をアミド化反応に付し、即ち、化合物（II）と式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、化合物（Ia）を製造する。

アミド化反応は、常法に従い、塩基と酸活性化剤と適当なアミンの存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。

20 酸活性化剤としては、オキザリルクロリド、チオニルクロリド、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸エチルイソプロピル、カルボジイミダゾールなどが挙げられる。

塩基としては、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどが
25 挙げられる。

塩基と酸活性化剤と適当なアミンの使用量は、それぞれ化合物 (II) に対して好ましくは、約 1 ないし約 5 モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；ベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサンなどの炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキド類などが挙げられる。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物 (V) に対し、1 ないし 100 容量倍である。

反応温度は、通常約 -100 ないし 250°C 、好ましくは -20 ないし 125°C である。

10 反応時間は、通常、約 0.1 ないし約 24 時間である。

こうして得られる化合物 (Ia) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより、単離精製することができる。

ついで、所望により、化合物 (Ia) を還元反応に付し、化合物 (Ib) を製造する。

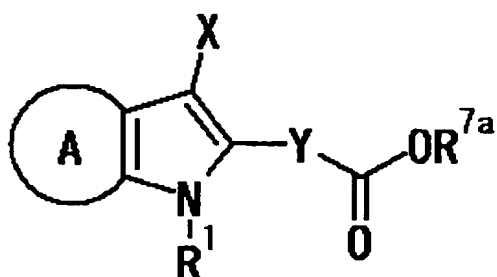
還元反応は、常法に従い、水素と触媒の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒で行われる。

触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ウィルキンソン錯体などが挙げられる。触媒の使用量は、それぞれ化合物 (Ia) に対して好ましくは、約 0.1 ないし約 2 モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；ベンゼンなどの芳香族炭化水素類；ヘキサンなどの炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキド類；エタノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒の使用量は、例えば、化合物 (Ia) に対し、1 ないし 100 容量倍である。

反応温度は、通常約 -5 ないし 250°C 、好ましくは 0 ないし 125°C である。

化合物 (I) の合成中間体である、式



〔式中、 R^{7a} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩は新規化合物である。

- 5 R^{7a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基」は、 R^7 で示されるそれらと同様のものが挙げられる。

原料化合物として用いられる化合物 (V) は、自体公知の方法、例えば、
 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、42巻、819-832頁 (1999年)、ジャーナル オブ
 10 ザ ケミカル ソサイエティ パーキン トランサクションI (Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction I)、19巻、1910-1913頁 (1975年)、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ (Journal of the Chemical Society, C) 3巻、498-501頁 (1975年) コンプリヘンシブ ヘテロサイクリック ケミストリー
 15 (Comprehensive Heterocyclic Chemistry)、4巻、497-529頁等に記載されている方法あるいはそれに準じた方法によって製造することができる。

本発明の化合物 (I) およびそのプロドラッグは、優れたバニロイド受容体作動薬作用を有する。バニロイド受容体は、痛みを伝える侵害受容体で、その作動薬は神経を脱感作する作用を有する。

従って、優れたバニロイド受容体作動薬作用を有する本発明の化合物 (I) およびそのプロドラッグは、哺乳動物 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど) に対して、鎮痛作用、排尿障害予防・治療作用を有し、これを含んでなる医薬
 25

組成物は鎮痛剤や、排尿障害の予防・治療剤等として有用である。即ち、該医薬組成物は、急性・慢性の全身性および局所性の痛み・炎症の治療、例えば、膝関節炎、腰痛などの関節痛、変形性関節症、慢性関節リウマチ、繊維筋痛、ギランバレー症候群、感覚異常性大腿神経痛、反射性交感神経性ジストロフィーによる痛み、術後疼痛、糖尿病性神経痛、帯状疱疹痛、5 癌性疼痛、偏頭痛、筋肉痛、歯痛、心筋梗塞、反射交感神経異常症、三叉神経痛による疼痛、乳房切除後の痛みの予防・治療；火傷による疼痛などに対する鎮痛；炎症性消化器疾患による疼痛ならびに消化管運動の予防・治療；アレルギー性鼻炎、血管運動神経性鼻炎の治療；アトピー性皮膚炎、乾癬、慢性単純性苔癬、血液透析、かぶれなどによる掻痒の治療；過活動膀胱（overactive bladder）（例えば、頻尿・尿失禁など）などの排尿障害の予防・治療等に有用である。また、該医薬組成物は、更年期障害もしくはゴナドトロピンアゴニスト投与によるのぼせ・ほてりの治療；制嘔剤、抗癌剤による嘔吐の治療；肥満の防止；体脂肪蓄積抑制剤（脂肪代謝促進剤）；15 コレステロール低下；アドレナリン分泌促進剤（心拍数の上昇作用など）；血圧降下；胃粘膜の保護；唾液、胃液の分泌促進；血糖低下；過敏性腸症候群の治療；トキシックショック、敗血症ショック、動脈硬化、癌の治療；神経組織変性疾患、例えば、脳卒中（脳梗塞、脳出血）の予防；運動ニューロン疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、エイズ関連痴呆、レビ小体病、脳神経障害、抹消神経障害、プリオン病の予防・20 治療にも有用である。

本発明の化合物（I）は、経口または非経口的に投与することができ、投与に適する形態に製剤化することにより、上記疾患の予防・治療に供することができる。

25 本発明の化合物（I）は、適宜、他の薬物と適量配合または併用して使用することもできる。そのような薬物としては、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、悪液質改善作用剤、消炎剤、糖化阻害剤、神経再生促進薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗不整脈薬、アセチルコリン受容体リガンド、エ

ンドセリン受容体拮抗薬、モノアミン取り込み阻害薬、インドールアミン
取り込み阻害薬、麻薬性鎮痛薬、GABA受容体作動薬、GABA取り込
み阻害薬、 α_2 受容体作動薬、局所鎮痛薬、プロテインキナーゼC阻害剤、
抗不安薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、ドーパミン受容体作動薬・拮抗
5 薬、セロトニン受容体作動薬・拮抗薬、セロトニン取り込み阻害薬、睡眠
導入剤、抗コリン剤、 α_1 受容体遮断薬、筋弛緩薬、カリウムチャンネル
開口薬、カルシウムチャンネル遮断薬、アルツハイマー病予防・治療薬、
パーキンソン病予防・治療薬、多発性硬化症予防・治療薬、ヒスタミンH
₁受容体阻害薬、プロトンポンプ阻害薬、抗血栓薬、NK-2受容体アン
10 タゴニスト、HIV感染症治療薬、慢性閉塞性肺疾患治療薬などが挙げら
れる。

化合物(I)は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従っ
て、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤(糖衣
錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフ
15 トカプセルを含む)、液剤、注射剤、点鼻剤、坐剤、徐放剤、貼布剤、チ
ューインガム等として、経口的または非経口的(例、局所(膀胱、尿道等)、
直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。それらのうち、局所
投与用製剤が好ましい。

化合物(I)の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約0.01ないし
20 約100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によ
っても異なるが、例えば鎮痛剤として、成人(体重50kg)に対し、経
口剤として投与する場合、有効成分として化合物(I)または(Ia)を
1日当たり約5ないし約1000mg、好ましくは約10ないし600m
g、さらに好ましくは約10ないし300mg、とりわけ好ましくは約1
25 5ないし150mgであり、1日当たり1回または2から3数回にわけて
投与することができる。

本発明の化合物(I)を、他剤と組み合わせて用いる場合、これらの薬
物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結
合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、予防・治療のための医薬組成物と

して経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、

カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

- 5 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムゲルシア等が挙げられる。

- 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。
- 10 15

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

- 20 無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

- 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。
- 25

実施例

以下に実施例および試験例を示し、本願発明をさらに詳しく説明するが、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

¹H-NMRスペクトルは、内部標準としてテトラメチルシランを用いてバリ
アンジェミニ 200 (200MHz)で測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒
において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容積混合比である。％
は特に断らない限り重量％を意味する。また、シリカゲルクロマトグラフ
5 ーにおける溶出溶媒は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中
における室温(常温)とは、約 20℃から約 30℃の温度を表す。

LC-MS (液体クロマトグラフィー-質量分析スペクトル) は以下の条件
により測定した。

測定機器：ZMD(Micromass社)

10 カラム：CAPCELL PAK UG-120 ODS (資生堂)

溶媒：A液；0.05%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.05%トリフルオロ酢酸
含有アセトニトリル

グラジエントサイクル：0.00分 (A液 / B液 = 90 / 10)、2.00分 (A液
/ B液 = 5 / 95)、2.75分 (A液 / B液 = 5 / 95)、2.76分 (A液 / B
15 液 = 90 / 10)、3.45分 (A液 / B液 = 90 / 10)

注入量：2 ml、流速：0.5 ml / 分、検出法：UV 220nm

また、HPLCは以下の条件により測定した。

測定機器：島津製作所LC-10Avpシステム

カラム：CAPCELLPAKCC18UG120, S-3 μ m, 2.0 x 50 mm

20 溶媒：A液 (0.1 % トリフルオロ酢酸含有水)、B液 (0.1 % トリフルオロ
酢酸含有アセトニトリル)

グラジエントサイクル：0.00分 (A液/B液 = 90/10)、4.00分 (A液/B液
=5/95)、5.50分 (A液/B液 = 5/95)、5.51分 (A液/B液 = 90/10)、8.0
0分 (A液/B液 = 90/10)

25 流速：0.5 ml/分

なお、実施例、参考例中の各記号は次の意味を表す。s：シングレット、
d：ダブルット、t：トリプレット、q：クアルテット、br：幅広い、J：
カップリング定数、dd：ダブルダブルット、m：マルチプレット、Hz：ヘル
ツ、CDCl₃：重クロロホルム、DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド、Me：

メチル

参考例1

4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- 5 ホルミルスクシノニトリルカリウム塩 (10.5g, 72 mmol) と 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン (11.7g, 79.2 mmol) に水 (30ml) を加え、室温下攪拌しながら酢酸 (30ml) を 10 分かけて滴下する。この後、該混合物を 100℃ に加温し、30 分間攪拌する。反応混合物を氷水 (60ml) に注ぎこみ、炭酸カリウムを注意深く少量ずつ加えて塩基性化し、これを酢酸エチルおよび飽和食塩水溶液に分配する。有機抽出物を飽和食塩水溶液で洗
- 10 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下溶媒を除去し、残渣としてオイル状物 (16.3g) を得る。残渣にテトラヒドロフラン (75ml) とエタノール (75ml) を加え、溶液とする。この後、カリウム エトキシド (11.1g, 125 mmol) を 5 分かけて加え、室温下、1 時間攪拌する。真空化、溶媒を除去
- 15 した後、酢酸エチルおよび水に分配する。有機抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下溶媒を除去し、茶色の粉末 (15.2g) を残渣として得る。残渣にエタノール (250ml)、アセチルアセトン (6.9ml, 67 mmol)、12 N 塩酸 (3 ml) を加えた後、該混合物を 3 時間還流する。真空下溶媒を除去した後、飽和重曹水で塩基性化し、生成物を
- 20 酢酸エチルで抽出する。有機抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下溶媒を除去する。残渣に酢酸エチル (30 ml) を加え、超音波を 10 分間あてる。析出物を桐山ロートを用いて濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 (収量 5.3g, 収率 24%) を得る。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.88-1.99 (2H, m), 2.17-2.28 (2H, m), 2.56
- 25 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.75-3.02 (2H, m), 6.17 (1H, t, J=6.8 Hz), 6.54 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.01-7.09 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 8.04 (1H, m)

参考例1と同様にして以下の化合物を合成した。

参考例 2

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]
ピリジン-3-カルボニトリル

収量5.6g, 収率27%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.54 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.29-3.36 (2H,
5 m), 3.44-3.52 (2H, m), 5.64-5.69 (1H, m), 4.02 (1H, s), 7.21-7.32
(4H, m), 8.29 (1H, m)

参考例 3

1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1
H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

10 収量1.4g, 収率22%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.22 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.71-2.88 (4
H, m), 2.95-3.20 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.43-6.50
(1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.32 (1H, s)

参考例 4

15 1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチ
ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

収量2.2g, 収率39%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.91 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.63 (3
H, s), 2.72-2.86 (4H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.87
20 (3H, s), 6.16 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.58 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.75 (1
H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 7.23 (1H, s)

参考例 5

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ
リジン-3-カルボニトリル

25 収量4.1g, 収率20%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.10-2.21 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.77-2.92 (1
H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 6.58 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.06-7.41 (6H,
m), 7.95 (1H, d, J=8.0 Hz)

参考例 6

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]
ピリジン-3-カルボニトリル

収量6.7g, 収率29%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.33-1.43 (6H, m), 2.08-2.25 (1H, m), 2.73-2.9
3 (3H, m), 2.97-3.17 (4H, m), 6.57 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.97 (1H,
s), 7.09 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.19-7.40 (4H, m)

参考例 7

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

10 収量9.6g, 収率40%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34-1.42 (12H, m), 2.14-2.28 (1H, m), 2.75-2.
89 (1H, m), 2.97-3.25 (3H, m), 3.71-3.85 (1H, m), 6.57 (1H, t, J=
7.2 Hz), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.19-7.40 (4H, m)

実施例 1

15 (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニ
ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-
2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

(1) 4,6-ジメチル-2-ホルミル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニ
ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

20 アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン(20ml)に2M リチウム ジイソ
プロピルアミドのヘプタン-THF-エチルベンゼン溶液(10ml)を加え、ド
ライアイス-アセトン浴中、-78℃に冷却する。該溶液に4,6-ジメチル-1
-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ
ルボニトリル(3.0g, 10mmol)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を30分か
25 けて滴下し、滴下終了後、-78℃でさらに30分間攪拌する。その後、DMF(3.
1ml, 40mmol)を加え、ドライアイス-アセトン浴をはずし、混合物を室温
下、2時間攪拌する。その後、反応混合物を酢酸エチルおよび水に分配す
る。有機抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
させ、真空下溶媒を除去する。残渣にヘキサンを加え、スパーテルを用い

て細かくくたく。固体を桐山ロートを用いて濾取し、ヘキサンで洗浄し、標記化合物(収量2.7g, 収率82%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-2.48 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.86-3.04 (1H, m), 3.12-3.26 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.80-7.26 (5H, m), 9.89 (1H, s)

(2) (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチル

4,6-ジメチル-2-ホルミル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (2.65g, 8.0 mmol)とジ

エチルホスホノ酢酸エチル(1.84g, 8.2 mmol)のDMF(30ml)溶液に、氷浴下、水素化ナトリウム(油性)(328mg, 8.2 mmol)を加える。氷浴をはずし、混合物を室温下3時間攪拌する。その後、反応混合物を酢酸エチルおよび水に分配する。有機抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下溶媒を除去する。残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体を桐山ロートを用いて濾取し、標記化合物(収量1.5g, 収率46%)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.02-2.41 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.88-3.09 (2H, m), 4.15 (2H, dd, $J=7.2$ Hz, 14.0 Hz), 6.54 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.81-7.06 (4H, m), 7.13-7.27 (3H, m)

(3) (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチル(1.2g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン(6ml)-トルエン(6ml)溶液を50℃に加熱する。該溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml, 8 mmol)を加え、混合物を50℃で20分間攪拌する。その後、反応混合物に水(100ml)を加え、12N 塩酸を用いてpH3~4に酸性化した後、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(3:1, v/v)を用いて生成物を抽出する。有機抽出物を飽和食塩水溶液で洗浄

し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下溶媒を除去する。固体上の残渣にヘキサンを加え、スパーテルを用いて細かくくたく。桐山ロートを用いて固形物を濾取し、ヘキサンで洗浄し、標記化合物(収量1.0g, 収率92%)を得る。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.19 (3H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.91-3.10 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.79-7.06 (4H, m), 7.14-7.37 (3H, m)

(4) (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

10

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にし

15

て(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量21mg

LC-MS (ESI-)分析: 純度90%, 483(M+H) (保持時間: 2.40分)

実施例2

20 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-(4-ホルホルニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(1) 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

25 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例1(1)と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量2.9g, 収率91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.30 (2H, dd, $J=9.2$ Hz, 14.6 Hz), 3.75 (2H, dd, $J=9.6$ Hz, 15.0 Hz), 6.51 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.23-7.28 (4H, m), 10.2 (1H, s)

(2) (E)-3-[3-シアノ]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチル

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例 1 (2) と同様にして (E)-3-[3-シアノ]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルを合成した。

収量 1.9g, 収率 55%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.53 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.45 (2H, dd, $J=9.4$ Hz, 15.6 Hz), 3.80 (2H, dd, $J=8.0$ Hz, 16.2 Hz), 4.18 (2H, dd, $J=7.4$ Hz, 14.4 Hz), 5.93 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=16.4$ Hz), 7.26-7.27 (4H, m), 7.61 (1H, d, $J=16.2$ Hz)

(3) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルから実施例 1 (3) と同様にして (E)-3-[3-シアノ]-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸を合成した。

収量 1.4g, 収率 99%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.49 (2H, dd, $J=7.6$ Hz, 16.0 Hz), 3.74 (2H, dd, $J=8.0$ Hz, 16.0 Hz), 5.99 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J=16.2$ Hz), 7.26-7.27 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J=15.6$ Hz)

(4) 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-(4-

モルホルニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 (50 μ mol) のテトラヒドロフラン溶液 (600 μ l) に対し、DMF (2 μ l)、オキサリルクロリド (5.2 μ l, 60 μ mol) を順に加え、室温下、1時間振とうし、溶液Aを得る。トリエチルアミン (120 μ mol)、モルホリン (75 μ mol) のジクロロメタン溶液 (800 μ l) に対し、溶液Aを加え、室温下1時間攪拌する。その後、PS-イソシアネート (84 mg, 1.49mmol/g) を加え、室温下2時間攪拌する。その後、M
10 P-カルボネート (134 mg, 2.69mmol/g) を加え、室温下2時間攪拌する。その後、反応混合物より樹脂試薬をろ過し、さらに、残った樹脂試薬をジクロロメタン-メタノール (4 : 1, v/v) 溶媒 (1 ml) で2回洗浄し、ろ液を得る。溶媒を除去し、表題化合物 (14mg) を得る。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.35 (2H, dd, $J=9.0$ Hz, 15.3 Hz), 3.68-3.74 (8H, m), 3.90 (2H, dd, $J=9.6$ Hz, 15.3 Hz), 5.84 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.23-7.27 (4H, m), 7.53 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=15.3$ Hz).

LC-MS (ESI-) 分析 : 純度 97%、427 (M+H) (保持時間 : 2.26分)

実施例 3

- 20 (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-1-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミド

- (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例 2 の (4) と同様にして (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-1-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミドを合成した。

収量 16mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 91%、469 (M+H) (保持時間：2.37分)

実施例 4

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペン
5 アミド

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と 3-アミノピ
リジンから実施例 2 の (4) と同様にして (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル
10 -1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量 19mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 90%、448 (M+H) (保持時間：1.92分)

実施例 5

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペン
15 アミド

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と 4-アミノピ
リジンから実施例 2 の (4) と同様にして (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル
20 -1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量 11mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 88%、448 (M+H) (保持時間：1.91分)

実施例 6

4,6-ジメチル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-
25 カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とモルホリンか

ら実施例 2 の (4) と同様にして 4,6-ジメチル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量 17mg

- 5 LC-MS (ESI-) 分析：純度 95%、441 (M+H) (保持時間：2.31分)

実施例 7

4,6-ジメチル-1-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- 10 (E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とチオモルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして 4,6-ジメチル-1-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

- 15 収量 20mg

LC-MS (ESI-) 分析：純度 93%、457 (M+H) (保持時間：2.45分)

実施例 8

2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- 20

(E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と 2,6-ジメチルモルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして 2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

- 25

収量 19mg

LC-MS (ESI-) 分析：純度 94%、469 (M+H) (保持時間：2.47分)

実施例 9

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミド

5 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミドを合成した。

10 収量16mg

LC-MS (ESI-)分析：純度94%、455(M+H) (保持時間：2.33分)

実施例10

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジル)-2-プロペンアミド

15 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と3-アミノピリジンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジル)-2-プロペンアミドを合成した。

20 収量18mg

LC-MS (ESI-)分析：純度89%、434(M+H) (保持時間：1.92分)

実施例11

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミ

25 ド

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と4-アミノピリジンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]

-N-(4-ピリジル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量17mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 91%、434(M+H) (保持時間：1.90分)

実施例 1 2

- 5 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とチオモルホリン
10 から実施例 2 の (4) と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量17mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 93%、443(M+H) (保持時間：2.42分)

15 実施例 1 3

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,6-ジメチルモルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

25 収量20mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 97%、455(M+H) (保持時間：2.44分)

実施例 1 4

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチル

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

(1) 1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例 1 (1) と同様に
5 して1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量1.0g, 収率92%

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (4H, m), 2.69-2.84 (4H, m), 3.00-3.17 (1H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.46 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.13 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 9.93 (1H, br)

(2) (E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸
15 エチル

1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例
1 (2) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イ
20 ル]-2-プロペン酸 エチルを合成した。

収量780mg, 収率69%

NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.20-2.40 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.78-2.96 (4H, m), 3.01-3.18 (1H, m), 3.34-3.49 (1H, m),
25 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.16 (2H, dd, $J=7.0$ Hz, 14.2Hz), 6.54 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.72-6.96 (4H, m), 7.18-7.26 (1H, m)

(3) (E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸
(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ

ル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸エチルから実施例 1 (3) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸を合成した。

5 収量600mg, 収率92%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.20-2.35 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.85-2.96 (1H, m), 3.06-3.17 (1H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.74-6.87 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m)

10 (4) (E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と
15 2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミドを合成した。

20 収量23mg

LC-MS (ESI-)分析: 純度 95%, 529(M+H) (保持時間: 2.26分)

実施例 15

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テ
25 ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデ

ン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミドを合成した。

収量23mg

LC-MS (ESI-)分析：純度97%、515(M+H) (保持時間：2.24分)

5 実施例16

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペンアミド

10 (E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と3-アミノピリジンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

15 収量21mg

LC-MS (ESI-)分析：純度93%、494(M+H) (保持時間：1.85分)

実施例17

20 (E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と4-アミノピリジンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

25

収量20mg

LC-MS (ESI-)分析：純度90%、494(M+H) (保持時間：1.84分)

実施例18

1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-2-
-[(E)-3-(4-ホルホルニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]
ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と
5 ホルホルリンから実施例2の(4)と同様にして1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-(4-ホルホルニル)
-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル
を合成した。

10 収量21mg

LC-MS (ESI-)分析：純度99%、487(M+H) (保持時間：2.18分)

実施例19

1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-2-
-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオホルホルニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-
15 -b]ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と
チオホルホルリンから実施例2の(4)と同様にして1-(4,5-ジメトキシ-2,
3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-
20 チオホルホルニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボ
ニトリルを合成した。

収量20mg

LC-MS (ESI-)分析：純度95%、503(M+H) (保持時間：2.33分)

実施例20

25 1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-
ジメチル-4-ホルホルニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1H-
ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と

2,6-ジメチルモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(4,5-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

5 収量19mg

LC-MS (ESI-)分析：純度96%、515(M+H) (保持時間：2.35分)

参考例8

5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミン

10 5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン (5.1g, 25mmol) およびヒドロキシルアミン水和物 (3.5g) をエタノール100mlに溶解し室温で一晩攪拌した。溶媒留去後、酢酸エチルを加えて水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、オキシム体を得た。これをエタノール150ml、水50mlに溶解し、濃塩酸3mlを加え、
15 10%パラジウム-炭素(エヌ・イー ケムキャット社)を触媒にして水素雰囲気下、3日間還元した。触媒をセライト濾過により除いた後、溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、表題化合物を油状物として得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60-1.78 (2H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.94 (1H, t, J=6.0Hz), 6.8 (1H, d, J=9.0Hz), 7.13 (1H, d, J=9.0Hz)

実施例21

25 (E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

(1) 1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル

ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例1(1)と同様にして1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

5 収量1.8g, 収率91%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-2.01 (1H, m), 2.13-2.31 (3H, m), 2.59 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.01-3.22 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.08 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.77 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 6.99 (1H, s), 9.88 (1H, br)

10 (2) (E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチル

15 1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例1(2)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルを合成した。

収量1.5g, 収率73%

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.87-2.35 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.71-2.96 (4H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, dd, $J=7.0$ Hz, 14.4 Hz), 6.26 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.60-6.69 (2H, m), 6.78-6.92 (2H, m), 7.23-7.31 (1H, m)

25 (3) (E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルから実施例1(3)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピ

ロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸を合成した。

収量880mg, 収率68%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.87-2.17 (3H, m), 2.31-2.37 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.73-2.82 (4H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.29 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.61-6.71 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.94 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=15.9Hz)

(4) (E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

- 10 (E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量20mg

LC-MS (ESI-)分析: 純度92%, 543(M+H) (保持時間: 2.36分)

実施例22

- 20 (E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミド

- (E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミドを合成した。

収量21mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 94%、529(M+H) (保持時間：2.32分)

実施例 2 3

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレ
5 ニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジ
ン)-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタ
レニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン
酸と3-アミノピリジンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シア
10 ノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジ
メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジン)-2-プロペン
アミドを合成した。

収量23mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 94%、508(M+H) (保持時間：1.91分)

15 実施例 2 4

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレ
ニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジ
ニル)-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタ
20 レニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン
酸と4-アミノピリジンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シア
ノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジ
メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジン)-2-プロペン
アミドを合成した。

25 収量22mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 95%、508(M+H) (保持時間：1.89分)

実施例 2 5

1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチ
ル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3

-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量21mg

LC-MS (ESI-)分析：純度99%、501(M+H) (保持時間：2.26分)

10 実施例26

1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とチオモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン3-カルボニトリルを合成した。

20 収量18mg

LC-MS (ESI-)分析：純度94%、517(M+H) (保持時間：2.42分)

実施例27

1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,6-ジメチルモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(5,6-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)-2-[(E)-3-(2,6-ジ

メチル-4-ホルホルニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量17mg

LC-MS (ESI-)分析：純度95%、529(M+H) (保持時間：2.44分)

5 実施例 28

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

10 (1) 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例1(1)と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

15 収量1.3g, 収率88%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54-2.70 (4H, m), 2.77-2.96 (1H, m), 3.05-3.17 (1H, m), 3.22-3.51 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.06-7.37 (5H, m), 8.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.89 (1H, br)

20 (2) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチル

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例1(2)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルを合成した。

25 収量1.1g, 収率69%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.26-2.42 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.78-2.96 (1H, m), 3.06-3.42 (2H, m), 4.14 (2H, dd, $J=7.4$ Hz, 14.4 Hz), 6.81-6.92 (2H, m), 7.01-7.42 (6H, m), 7.95 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

(3) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルから実施例 1

5 (3) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸を合成した。

収量840mg, 収率91%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.26-2.42 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.83-2.96 (1
10 H, m), 3.07-3.43 (2H, m), 6.79-6.89 (2H, m), 7.01-7.42 (6H, m), 7.97 (1H, d, J=8.2 Hz)

(4) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

15 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-
20 イル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量22mg

LC-MS (ESI-)分析: 純度90%, 455(M+H) (保持時間: 2.25分)

実施例 29

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-
25 ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シ

アノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミドを合成した。

収量21mg

- 5 LC-MS (ESI-)分析：純度 83%, 441(M+H) (保持時間：2.20分)

実施例 30

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペンアミド

- 10 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と3-アミノピリジンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量17mg

- 15 LC-MS (ESI-)分析：純度 91%, 420(M+H) (保持時間：1.82分)

実施例 31

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミド

- 20 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と4-アミノピリジンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量20mg

- 25 LC-MS (ESI-)分析：純度 88%, 420(M+H) (保持時間：1.82分)

実施例 32

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とモルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量19mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 93%、413(M+H) (保持時間：2.14分)

実施例 3 3

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とチオモルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量17mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 87%、429(M+H) (保持時間：2.30分)

実施例 3 4

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,6-ジメチルモルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量15mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 96%、441(M+H) (保持時間：2.32分)

実施例 3 5

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

- 5 (1) 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-2-ホルミル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例 2 の (1) と同様にして 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-2-ホルミル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量 2.9g, 収率 85%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.45 (6H, m), 2.58-2.93 (3H, m), 2.97-3.24 (4H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 6.75 (1H, t, J=7.4 Hz), 6.99-7.11 (2H, m), 7.20-7.36 (3H, m), 9.98 (1H, br)

- 15 (2) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチル

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例 2 の (2) と同様にして (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルを合成した。

収量 1.4g, 収率 69%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.45 (9H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.76-2.92 (3H, m), 3.05-3.21 (3H, m), 3.29-3.42 (1H, m), 4.15 (2H, dd, J=7.4 Hz, 14.2 Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.01-7.41 (5H, m)

- 25 (3) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルから実施例 2 の (3) と同様にして (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデ

ン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸を合成した。

収量1.1g, 収率94%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28-1.45 (6H, m), 2.25-2.42 (1H, m), 2.81-2.93 (3H, m), 3.07-3.22 (3H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 6.81-7.41 (8H, m)

(4) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

10 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にして
15 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量23mg

LC-MS (ESI-)分析: 純度87%, 497(M+H) (保持時間: 2.53分)

実施例36

20 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とN-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-
25 -[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミドを合成した。

収量20mg

LC-MS (ESI-)分析: 純度90%, 483(M+H) (保持時間: 2.51分)

実施例 3 7

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペンアミド

- 5 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と3-アミノピリジンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

10 収量20mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 92%、462(M+H) (保持時間：2.04分)

実施例 3 8

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミド

15

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と4-アミノピリジンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジニル)-2-プロペンアミドを合成した。

20

収量12mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 93%、462(M+H) (保持時間：2.02分)

実施例 3 9

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

25

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とモルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,

6-ジエチル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量18mg

LC-MS (ESI-)分析：純度92%、455(M+H) (保持時間：2.45分)

5 実施例40

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

10 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とチオモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

収量15mg

15 LC-MS (ESI-)分析：純度89%、471(M+H) (保持時間：2.59分)

実施例41

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

20 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,6-ジメチルモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジエチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを
25 合成した。

収量14mg

LC-MS (ESI-)分析：純度96%、483(M+H) (保持時間：2.61分)

実施例42

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

- (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にして
- 5 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量19mg

- 10 LC-MS (ESI-)分析：純度92%、459(M+H) (保持時間：2.36分)

実施例43

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

- 15 (1) 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例1の(1)と同様にして
- 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。
- 20

収量3.7g, 収率99%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16-1.42 (12H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 3.01-3.19 (2H, m), 3.40-3.52 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 6.77 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.04-7.13 (2H, m), 7.20-7.37 (3H, m), 10.07 (1H, br)

- 25 (2) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチル

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-ホルミル-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例1の(2)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6

-ジイソプロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルを合成した。

収量3.2g, 収率71%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.31 (9H, m), 1.39-1.43 (6H, m), 2.35-2.48 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.02-3.23 (2H, m), 3.36-3.42 (1H, m), 3.79-3.93 (1H, m), 4.17 (2H, dd, J=7.2 Hz, 14.2 Hz), 6.86-7.02 (4H, m), 7.11-7.41 (4H, m)

(3) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸

10 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸 エチルから実施例1の(3)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸を合成した。

15 収量1.5g, 収率92%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.25-1.31 (6H, m), 1.40-1.43 (6H, m), 2.38-2.43 (1H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 3.05-3.21 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.14 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.26-7.41 (4H, m)

20 (4) (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量23mg

LC-MS (ESI-) 分析：純度 89%、525 (M+H) (保持時間：2.68分)

実施例 4 4

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ
ロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ-2
5 H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ
プロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とN-メチル
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例 2 の (4) と同様にし
て(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ
10 プロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-メチル-N-テトラヒドロ
-2H-ピラン-4-イル-2-プロペンアミドを合成した。

収量20mg

LC-MS (ESI-) 分析：純度 84%、511 (M+H) (保持時間：2.67分)

実施例 4 5

15 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ
プロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(3-ピリジル)-2-プロペン
アミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ
プロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と3-アミノ
20 ピリジンから実施例 2 の (4) と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ
リジン-2-イル]-N-(3-ピリジル)-2-プロペンアミドを合成した。

収量19mg

LC-MS (ESI-) 分析：純度 87%、490 (M+H) (保持時間：2.17分)

25 実施例 4 6

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ
プロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジル)-2-プロペン
アミド

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ

プロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と4-アミノピリジンから実施例2の(4)と同様にして(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(4-ピリジル)-2-プロペンアミドを合成した。

5 収量19mg

LC-MS (ESI-)分析：純度87%、490(M+H) (保持時間：2.14分)

実施例47

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

10

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-2-[(E)-3-(4-モルホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

15

収量19mg

LC-MS (ESI-)分析：純度88%、483(M+H) (保持時間：2.61分)

実施例48

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

20

(E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸とチオモルホリンから実施例2の(4)と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソプロピル-2-[(E)-3-オキソ-3-(4-チオモルホリニル)-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

25

収量17mg

LC-MS (ESI-)分析：純度100%、499(M+H) (保持時間：2.72分)

実施例 4 9

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-ホル
ホリニル)-3-オキソ-1-プロペニル]-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-
b]ピリジン-3-カルボニトリル

- 5 (E)-3-[3-シアノ-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4,6-ジイソ
プロプル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-2-プロペン酸と2,6-ジメ
チルホルホリンから実施例 2 の (4) と同様にして1-(2,3-ジヒドロ-1H-
インデン-1-イル)-2-[(E)-3-(2,6-ジメチル-4-ホルホリニル)-3-オキソ-
1-プロペニル]-4,6-ジイソプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カル
10 ボニトリルを合成した。

収量17mg

LC-MS (ESI-)分析：純度 100%、511(M+H) (保持時間：2.74分)

参考例 9

- 15 1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カ
ルボニトリル

- ホルミルスクシノニトリルカリウム塩 (36.5 g), 1-アミノインダン (3
6.6 g) を水 (100 ml) に溶解し、酢酸 (100 ml) を加えた。100 °C で30
分間かき混ぜた後、反応液を水 (1200 ml) に注ぎ、炭酸カリウムを添加
して塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗・乾燥 (MgS
20 O₄) 後、溶媒を減圧留去し、残留物 (37.4 g) をエタノール (450 ml) に
溶解した。カリウムエトキシド (35.2 g) を加え、室温で30分間かき混ぜ
た後、反応液を氷水 (1500 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層
を水洗・乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧留去、残留物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出
25 する画分を減圧濃縮して、2-アミノ-1-(インダン-1-イル)ピロール-4-カ
ルボニトリル (20.4 g, 37 %) を油状物として得た。

2-アミノ-1-(インダン-1-イル)ピロール-4-カルボニトリル (19.4 g),
アセチルアセトン (9.6 g), エタノール (375 ml) の溶液に濃塩酸 (3
ml) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物に炭酸水

素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗・乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (11.4 g, 46 %) を得た。

- 5 出発物質として各種のアミンを適宜選択し、参考例 9 の方法に準じて以下の参考例 10 ~ 15 の化合物を合成した。

参考例 10

1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

10 参考例 11

1-ベンジル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

参考例 12

4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

15 参考例 13

4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

参考例 14

4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カル

20 ボニトリル

参考例 15

4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

実施例 50

- 25 (2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(1) 3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

ジイソプロピルアミン (5.8 g), n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン

溶液) (36.0 ml), テトラヒドロフラン (75 ml) よりリチウムジイソプロピルアミド溶液を調製し、3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (11.0 g) のテトラヒドロフラン (110 ml) 溶液を-78 °Cで滴下した。-78 °Cで30分間かき混ぜた後、N,N-ジメチルホルムアミド (8.4 g) を加え、室温でさらに1.5時間かき混ぜた。反応液を氷水 (500 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗・乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアリデヒド (10.8 g, 89 %) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.04-3.20 (2H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 9.90 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} ; 2222, 1672, 1497

15 (2) (2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル

3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアリデヒド (5.36 g), ホスホノ酢酸トリエチル (3.89 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (65 ml) に溶解して氷冷し、水素化ナトリウム (60 % 油性) (0.69 g) を加えた。室温で40分間かき混ぜた後、反応液を氷水 (350 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗・乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、(2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル (5.59 g, 85 %) を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.20-3.41 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.81-7.41 (8 H, m)

IR (KBr) cm^{-1} ; 2213, 1721, 1632, 1184

HPLC (220 nm) 純度96 % (保持時間4.95分)

MS (APCI+, m/e) 386 (M+1)

(3) (2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸

(2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3
5 -b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル (5.54 g) をエタノール-テトラ
ヒドロフラン (1:1, v/v) (60 ml) に溶解し、2 N水酸化ナトリウム水
溶液 (14.4 ml) を50 °Cで加えた。50 °Cで40分間かき混ぜた後、反応液
を水 (300 ml) に注ぎ、濃塩酸を加えてpH 3~4に調製、酢酸エチル-テ
トラヒドロフラン (3:1, v/v) で抽出した。有機層を水洗・乾燥 (無水
10 硫酸マグネシウム) 後、溶媒を減圧留去し、結晶を濾取して、(2E)-3-[3
-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
-2-イル]アクリル酸 (4.55 g, 89 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24-3.41 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.76 (3H, s),
6.78-7.41 (8H, m)

15 IR (KBr) cm⁻¹; 2951, 2213, 1688, 1628, 1433

HPLC (220 nm) 純度98 % (保持時間4.22分)

MS (APCI-, m/e) 356 (M-1)

(4) (2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

20 (2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3
-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸 (29 mg) をテトラヒドロフラン (0.3 ml)
に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 μl) とオキサリルクロリ
ド (13 mg) を加えて室温で2時間かき混ぜた。この溶液を、FlexChem反応
容器中、3-アミノピリジン (9 mg), トリエチルアミン (19 mg) のジク
25 ロロメタン (0.8 ml) 溶液に加え、室温で1時間反応させた。反応終了後、
PS-イソシアネート樹脂 (Argonaut社、1.79 mmol/g) (70 mg) を加え室
温で1.5時間処理し、さらにMP-カーボネート樹脂 (Argonaut社、3.20 mm
ol/g) (124 mg) を加え室温で1時間処理した。樹脂を濾去し、濾液を減
圧濃縮 (GeneVac)、結晶を濾取して、(2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1

-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジル
アクリルアミド (29 mg, 84 %) を得た。

HPLC (220 nm) 純度98 % (保持時間3.61分)

MS (APCI+, m/e) 434 (M+1)

5 実施例 5 1

(2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-
b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
アクリルアミド

10 (2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-
-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン
-4-イルアミンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-1-(イ
ンダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-
(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミドを合成し
た。

15 HPLC (220 nm) 純度94 % (保持時間4.47分)

MS (APCI+, m/e) 469 (M+1)

実施例 5 2

1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-
プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

20 (2E)-3-[3-シアノ-1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-
-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸とモルホリンから実施例50 (4) と同様
にして1-(インダン-1-イル)-4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オ
キソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合
成した。

25 HPLC (220 nm) 純度97 % (保持時間4.27分)

MS (APCI+, m/e) 427 (M+1)

実施例 5 3

(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(1) 3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例50 (1) と同様にして3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 2.70 (3H, s), 4.69 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.37 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.08-7.30 (10H, m), 9.94 (1H, s)

10 IR (KBr) cm^{-1} ; 3029, 2841, 2222, 1682, 1588, 1505, 1462

(2) (2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル

3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドから実施例50 (2) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度96 % (保持時間5.04分)

MS (APCI+, m/e) 450 ($M+1$)

20 (3) (2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸

(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルから実施例50 (3) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸を合成した。

25 HPLC (220 nm) 純度98 % (保持時間4.41分)

MS (APCI-, m/e) 420 ($M-1$)

(4) (2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロ

ロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と 3-ピリジルアミンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミドを合成した。

5 HPLC (220 nm) 純度98 % (保持時間3.82分)

MS (APCI+, m/e) 498 (M+1)

実施例 5 4

(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミド

10 (2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度87 % (保持時間4.58分)

MS (APCI+, m/e) 533 (M+1)

実施例 5 5

20 1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(2E)-3-[3-シアノ-1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸とモルホリンから実施例50 (4) と同様にして1-(2,2-ジフェニルエチル)-4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度100 % (保持時間4.48分)

MS (APCI+, m/e) 491 (M+1)

実施例 5 6

(2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(1) 1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

- 5 1-ベンジル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例50 (1) と同様にして1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 5.93 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.22-7.31 (5H, m), 10.14 (1H, s)

- 10 IR (KBr) cm^{-1} ; 2220, 1676, 1588, 1456, 694

(2) (2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル

- 15 1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドから実施例50 (2) と同様にして(2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度94 % (保持時間4.67分)

MS (APCI+, m/e) 360 (M+1)

- 20 (3) (2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸

HPLC (220 nm) 純度93 % (保持時間3.97分)

MS (APCI-, m/e) 330 (M-1)

(4) (2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

- 25 (2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と3-ピリジンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度94 % (保持時間3.42分)

MS (APCI+, m/e) 408 (M+1)

実施例 5 7

(2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミド

(2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例50(4)と同様にして(2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度88 % (保持時間4.17分)

MS (APCI+, m/e) 443 (M+1)

実施例 5 8

1-ベンジル-4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(2E)-3-[1-ベンジル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸とモルホリンから実施例50(4)と同様にして1-ベンジル-4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度96 % (保持時間3.99分)

MS (APCI+, m/e) 401 (M+1)

実施例 5 9

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(1) 3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例50(1)と同様にして、3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデ

ヒドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (3H, s), 2.75 (3H, s), 6.09 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 10.19 (1H, s)

5 IR (KBr) cm^{-1} ; 2222, 1674, 1590, 1458

(2) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル

3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドから実施例50 (2) と同様にして、(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度93 % (保持時間4.60分)

MS (APCI+, m/e) 366 ($M+1$)

15 (3) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルから実施例50 (3) と同様にして、(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸を合成した。

20 HPLC (220 nm) 純度95 % (保持時間3.89分)

MS (APCI-, m/e) 336 ($M-1$)

(4) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

25 (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と3-ピリジンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度84 % (保持時間3.34分)

MS (APCI+, m/e) 414 ($M+1$)

実施例 6 0

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミド

- 5 (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度88 % (保持時間4.11分)

MS (APCI+, m/e) 449 (M+1)

実施例 6 1

- 15 4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸とモルホリンから実施例50 (4) と同様にして4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(2-チエニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度92 % (保持時間3.89分)

MS (APCI+, m/e) 407 (M+1)

実施例 6 2

- 25 (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(1) 3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例50 (1) と同様にして、3-シアノ-4,6-ジメチル

-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシア
ルデヒドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.32 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.16 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.76-6.81 (2H, m), 6.88-6.95 (1
5 H, m), 6.99 (1H, s), 7.17-7.23 (2H, m), 10.23 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} : 2226, 1672, 1586, 1501, 1466, 1252

(2) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル

3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]

10 ピリジン-2-カルボキシアルデヒドから実施例50 (2) と同様にして、(2E)
-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]
ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度94 % (保持時間4.66分)

MS (APCI+, m/e) 390 ($M+1$)

15 (3) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルから実施例50 (3) と同様
にして、(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロ
20 ロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸を合成した。

HPLC (220 nm) 純度95 % (保持時間3.95分)

MS (APCI-, m/e) 360 ($M-1$)

(4) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

25 (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と3-ピリジンから実施例50 (4) と
同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H
-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミドを合成
した。

HPLC (220 nm) 純度82 % (保持時間3.41分)

MS (APCI+, m/e) 438 (M+1)

実施例 6 3

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミド

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度92 % (保持時間4.12分)

MS (APCI+, m/e) 473 (M+1)

15 実施例 6 4

4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-ホルホルノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸とホルホルリンから実施例50 (4) と同様にして4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-ホルホルノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(2-フェノキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度96 % (保持時間3.96分)

MS (APCI+, m/e) 431 (M+1)

25 実施例 6 5

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(1) 3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例50 (1) と同様にして、3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 2.77 (3H, s), 5.94 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz), 7.71 (1H, dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 5.0, 2.0$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 2$ Hz), 10.16 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} ; 2222, 1674, 1590, 1460

10 (2) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル

3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドから実施例50 (2) と同様にして、(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルを合成した。

15 HPLC (220 nm) 純度92 % (保持時間3.05分)

MS (APCI+, m/e) 361 ($M+1$)

(3) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸

20 (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルから実施例50 (3) と同様にして、(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸を合成した。

HPLC (220 nm) 純度98 % (保持時間2.64分)

25 MS (APCI-, m/e) 331 ($M-1$)

(4) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と3-ピリジンから実施例50 (4) と同様

にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度89 % (保持時間2.43分)

MS (APCI+, m/e) 409 (M+1)

5 実施例 6 6

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミド

10 (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(3-ピリジルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミドを合成した。

15 HPLC (220 nm) 純度93 % (保持時間2.81分)

MS (APCI+, m/e) 444 (M+1)

実施例 6 7

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

20 (1) 3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒド

4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルから実施例50 (1) と同様にして3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.66-2.09 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.63-3.89 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 4.65 (1H, dd, J = 13.0, 4.0 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 13.0, 9.0 Hz), 6.96 (1H, s), 10.19 (1H, s)

IR (KBr) cm^{-1} ; 2224, 1680, 1586, 1462

(2) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチル

3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシアルデヒドから実施例50 (2) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度95 % (保持時間4.26分)

MS (APCI+, m/e) 354 (M+1)

10 (3) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸エチルから実施例50 (3)

と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸を合成した。

HPLC (220 nm) 純度96 % (保持時間3.48分)

MS (APCI-, m/e) 324 (M-1)

(4) (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミド

20 (2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と3-ピリジンから実施例50 (4) と同様にして(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-3-ピリジルアクリルアミドを合成した。

25 HPLC (220 nm) 純度93 % (保持時間3.02分)

MS (APCI+, m/e) 402 (M+1)

実施例 6 8

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピ

ラン-4-イル)アクリルアミド

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸と2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミンから実施例50(4)と同様にして(2E)-3-[3-
5 -シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリルアミドを合成した。

HPLC (220 nm) 純度88 % (保持時間3.63分)

MS (APCI+, m/e) 437 (M+1)

10 実施例69

4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(2E)-3-[3-シアノ-4,6-ジメチル-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]アクリル酸とモルホリンから実施例
15 50(4)と同様にして4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリノ-3-オキソ-1-プロペニル]-1-(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリルを合成した。

HPLC (220 nm) 純度92 % (保持時間3.42分)

20 MS (APCI+, m/e) 395 (M+1)

参考例16

1-ベンズヒドリル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(1)ホルミルスクシノニトリル カリウム塩

スクシノニトリル (50.0 g, 656 mmol), ギ酸エチル (50.9 g, 687 mm
25 ol), tert-ブタノール (60 ml), トルエン (600 ml) 混合液に カリウム tert-ブトキシド (73.6 g, 656 mmol) を氷冷下少しずつ加え、室温で4時間攪拌した。沈殿をろ取り、エタノール-エーテル(1:1)で洗浄した。収量83.0 g、収率91.2%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.03 (2H, s), 8.24 (0.8H, s), 8.55 (0.2 H,

s).

(2) 1-ベンズヒドリル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

ホルミルスクシノニトリル カリウム塩 (10.5 g, 72.0 mmol), アミノ
5 ジフェニルメタン (14.5 g, 79.2 mmol) の水 (30 ml) 溶液に、室温で酢
酸 (30 ml) を加え、100 °C で 30 分間攪拌し、氷水に注いだ。炭酸カリ
ウムで塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無
水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。

この油状物のテトラヒドロフラン (75 ml) とエタノール (75 ml) 溶
10 液に、カリウムエトキシド (10.5 g, 125 mmol) を少しずつ加え、室温で
1 時間攪拌し、氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、油状物を得た。
この油状物のエタノール (75 ml) 溶液にアセチルアセトン (5.86 g, 5
8.6 mmol) と濃塩酸 (2.0 ml) を順に加え、3 時間加熱還流し、飽和重曹
15 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し
た。

収量 7.44 g、収率 31.8%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.55 (3H, s), 2.72 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.08-
20 7.49 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 2220, 1586, 1524, 1449, 1410, 1395, 1188, 750, 73
3, 700.

参考例 17

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン 塩酸塩

25 テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (4.30 g, 43.0 mmol) のメタノール
(112 ml) 溶液にギ酸アンモニウム (25 g, 400 mmol) 水溶液 (12.5 ml)
を加え、不溶物が完全に溶解した後、10% パラジウム炭素 (5.1 g) を
加え、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、残渣に
エタノール (100 ml) と濃塩酸 (7.5 ml) を加え、溶媒を減圧下留去し、

目的物をろ取り、エーテルで洗浄した。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.54-1.74 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 3.27-3.38 (3H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 9.05 (3H, bs).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2966, 1377, 1163, 1088, 1015, 986, 862.

5 実施例 70

(2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-N-(3,3-ジメチルブチル)プロパ-2-エンアミド

(1) 1-ベンズヒドリル-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

- 10 ジイソプロピルアミン (1.21 ml, 9.26 mmol) のテトラヒドロフラン (12 ml) 溶液に -78°C で 1.6 N ブチルリチウム ヘキサン溶液 (5.78 ml, 9.26 mmol) を加え、 -78°C で 15 分間攪拌した。この溶液に -78°C で 1-ベンズヒドリル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (2.00 g, 6.17 mmol) を滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した。

ジメチルホルムアミド (1.43 ml, 18.5 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物を固体として得た。

- 20 収量 1.97 g、収率 87.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 2.78 (3H, s), 6.96 (1H, s), 7.26-7.33 (10H, m), 8.18 (1H, s), 9.96 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2224, 1682, 1588, 1497, 1441, 733, 700.

- 25 (2) (2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロペン酸 エチル

1-ベンズヒドリル-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (1.80 g, 4.93 mmol), ホスホノ酢酸 トリエチル (1.12 g, 5.02 mmol) の DMF (19 ml) に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 201 mg, 5.02 mmol) を加え、室温で 40 分間攪拌し、氷水に注ぎ、

酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、目的物を固体として得た。

収量1.62 g、収率77.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.57 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.92 (1H, s), 7.17 -7.42 (11H, m), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 2216, 1717, 1632, 1591, 1426, 1312, 1265, 1181, 735, 698, 667.

(3) (2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロペン酸

(2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロペン酸 エチル (1.52 g, 3.59 mmol) のエタノール (14 ml), THF (10 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.2 ml) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、目的物が固体として得られた。

収量1.36 g、収率95.8%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.58 (3H, s), 2.76 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.94 (1H, s), 7.16-7.50 (11H, m), 8.06 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 2975, 2216, 1694, 1630, 1591, 1495, 1435, 1323, 1273, 1215, 974, 910, 735, 700.

(4) (2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-N-(3,3-ジメチルブチル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロペン酸 (200 mg, 0.506 mmol) の THF (2 ml) 溶液に DMF (0.01ml), オキザリルクロリド (0.053 ml, 0.607 mmol) を加え、室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 3,3-ジメチルブチルアミン (0.103 mg, 0.760 mmol), トリエチルアミン (0.177 ml, 1.27 mmol), THF (4 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間攪拌し、室温

で 4 時間攪拌した後反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9 : 1）で精製し、目的物を固体として得た。これをヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

収量 78.0 mg、収率 31.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (9H, s), 1.37 -1.45 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.24-3.35 (2H, m), 5.48 (1H, bs), 6.75 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.21-7.44 (11H, m), 8.04 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3279, 2216, 1661, 1622, 1591, 1557, 1507, 1497, 1449, 1426, 1331, 735, 698.

実施例 7 1

(2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-N-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルプロパ-2-エンアミド
(2E)-3-(1-ベンズヒドリル-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロペン酸 (300 mg, 0.759 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03ml), オキサリルクロリド (0.0796 ml, 0.912 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。

残渣をテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン 塩酸塩 (184 mg, 1.51 mmol), トリエチルアミン (0.560 ml, 4.01 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間、室温で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

収量 173 mg、収率 46.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.62 (2H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.38-3.49 (2H, m), 3.92-4.10 (3H, m), 5.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.20-7.45 (11H, m), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3300, 2215, 1657, 1618, 1591, 1547, 1426, 1335, 912, 735, 698.

参考例 18

4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

ホルミルスクシノニトリル カリウム塩 (10.5 g, 72.0 mmol), (1R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン (11.6 g, 79.2 mmol) の水 (30 ml) 溶液に、室温で酢酸 (30 ml) を加え、100 °C で 30 分間攪拌し、氷水に注いだ。炭酸カリウムで塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。この油状物のテトラヒドロフラン (75 ml) とエタノール (75 ml) 溶液に、カリウムエトキシド (10.5 g, 125 mmol) を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。この油状物のエタノール (75 ml) 溶液にアセチルアセトン (5.86 g, 58.6 mmol) と濃塩酸 (2.0 ml) を順に加え、3 時間加熱還流し、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶した。

収量 6.71 g、収率 38.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.94 (2H, m), 2.16-2.55 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 6.24 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.10-7.30 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2218, 1588, 1524, 1447, 1391, 1188, 745.

実施例 72

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

実施例 73

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

- 5 (1) 2-ホルミル-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

ジイソプロピルアミン (3.72 ml, 28.4 mmol) のテトラヒドロフラン (36 ml) 溶液に -78 °C で 1.6 N ブチルリチウム ヘキサン溶液 (17.7 ml, 28.4 mmol) を加え、-78 °C で 15 分間攪拌した。この溶液に -78 °C で 4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (5.70 g, 18.9 mmol) の THF (60 ml) 溶液を滴下し、-78 °C で 30 分間攪拌した。ジメチルホルムアミド (5.37 ml, 56.7 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として得た。

- 15 収量 6.00 g、収率 96.3%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.98-3.18 (12H, m), 6.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.79-7.23 (5H, m), 9.89 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 2222, 1688, 1586, 1497, 1447, 731.

- 20 (2) (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エチル

2-ホルミル-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (5.95 g, 18.1 mmol), ホスホノ酢酸 トリエチル (4.12 g, 18.4 mmol) の DMF (60 ml) に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 736 mg, 18.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物を粉末として得た。

収量4.55 g、収率62.7%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.05-2.35 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.91-3.09 (2H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68-7.28 (7H, m).

5 IR (KBr) cm⁻¹; 2216, 1717, 1634, 1588, 1427, 1312, 1260, 1181, 1036, 978, 748, 735.

(3) (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
10 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エ
チル (4.25 g, 10.6 mmol) のエタノール (40 ml), THF (30 ml) 溶液に
1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (21 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。
反応液を水に注ぎ、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を
無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、目的物が固体
15 として得られた。これを酢酸エチル、ヘキサンから再結晶した。

収量2.84 g、収率72.0%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05 -2.42 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s),
2.99-3.09 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.74-7.37 (7H, m).

17, 976, 910, 733.
20 IR (KBr) cm⁻¹; 2942, 2216, 1694, 1628, 1590, 1435, 1319, 1264, 12

光学純度99.8%ee

(4) (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

25 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (861

mg, 2.32 mmol) の THF (8 ml) 溶液に DMF (0.10ml), オキザリルクロ
リド (0.243 ml, 2.79 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧
下留去した。残渣を2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン
(600 mg, 4.64 mmol), トリエチルアミン (1.08 ml, 7.71 mmol), THF (6
5 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン：酢酸エチル=2 : 1 - 1 : 1) で精製し、2 種類のジア
ステレオマーを分離した。

- 10 最初に溶出されたジアステレオマー : (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-
1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピ
リジン-2-イル}-N-[(4S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]
プロパ-2-エンアミド

収量247 mg、収率22.1%

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.40 (8H, m), 1.80-2.30 (6H, m), 2.59 (3H,
s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.23 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.19-4.2
4 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.
68-7.26 (7H, m).

- 20 IR (KBr) cm⁻¹; 3268, 2215, 1661, 1622, 1588, 1553, 1507, 1427, 13
31, 1262, 1198, 735, 748.

後に溶出されたジアステレオマー : (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-
1-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピ
リジン-2-イル}-N-[(4R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]
プロパ-2-エンアミド

- 25 収量222 mg、収率19.8%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20-1.36 (8H, m), 1.76-2.29 (6H, m), 2.59 (3H,
s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.16 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.19-4.2
3 (1H, m), 5.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.
71-7.26 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3268, 2215, 1661, 1620, 1588, 1549, 1507, 1449, 1427, 1368, 1331, 1262, 1198, 750, 733.

参考例 19

4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

ホルミルスクシノニトリルカリウム塩 (10.5 g, 72.0 mmol), (1S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチルアミン (11.6 g, 79.2 mmol) の水 (30 ml) 溶液に、室温で酢酸 (30 ml) を加え、100 °C で 30 分間攪拌し、氷水に注いだ。炭酸カリウムで塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。

この油状物のテトラヒドロフラン (75 ml) とエタノール (75 ml) 溶液に、カリウムエトキシド (10.5 g, 125 mmol) を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、油状物を得た。この油状物のエタノール (75 ml) 溶液にアセチルアセトン (5.86 g, 58.6 mmol) と濃塩酸 (2.0 ml) を順に加え、3 時間加熱還流し、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶した。

収量 3.78 g、収率 21.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.94 (2H, m), 2.16-2.55 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 6.24 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.10-7.30 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2218, 1588, 1524, 1447, 1391, 1188, 745.

実施例 74

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

実施例 7 5

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

- 5 (1) 2-ホルミル-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

ジイソプロピルアミン (2.36 ml, 18.0 mmol) のテトラヒドロフラン (22 ml) 溶液に -78 °C で 1.6 N ブチルリチウム ヘキサン溶液 (11.3 mmol, 18.0 mmol) を加え、-78 °C で 15 分間攪拌した。この溶液に -78 °C で 4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (3.61 g, 12.0 mmol) の THF (60 ml) 溶液を滴下し、-78 °C で 30 分間攪拌した。ジメチルホルムアミド (3.41 ml, 36.0 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として得た。

収量 2.00 g、収率 60.7%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.98-3.18 (12H, m), 6.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.79-7.23 (5H, m), 9.89 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 2222, 1688, 1586, 1497, 1447, 731.

- 20 (2) (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エチル

2-ホルミル-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (2.00 g, 6.07 mmol), ホスホノ酢酸 トリエチル (1.38 g, 6.17 mmol) の DMF (20 ml) に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 247 mg, 6.17 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)

で精製し、目的物を粉末として得た。

収量1.44 g、収率59.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.05-2.35 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.91-3.09 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.68-7.28 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 2216, 1717, 1634, 1588, 1427, 1312, 1260, 1181, 1036, 978, 748, 735.

(3) (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸

10 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エチル (1.40 g, 3.50 mmol) のエタノール (10 ml), THF (10 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、目的物が固体として得られた。これを酢酸エチル、ヘキサンから再結晶した。

収量1.17 g、収率90.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.42 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.99-3.09 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.74-7.37 (7H, m).

20 IR (KBr) cm^{-1} : 2942, 2216, 1694, 1628, 1590, 1435, 1319, 1264, 1217, 976, 910, 733.

光学純度 99.8%ee

(4) (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

25 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[(4S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ

タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (8
61 mg, 2.32 mmol) の THF (8 ml) 溶液に DMF (0.10ml), オキサリルク
ロリド (0.243 ml, 2.79 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減
5 圧下留去した。残渣を2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミ
ン (600 mg, 4.64 mmol), トリエチルアミン (1.08 ml, 7.71 mmol), TH
F (6 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間時間攪拌し、反応液を水に
注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
10 ラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2 : 1 -1 : 1) で精製し、2 種類の
ジアステレオマーを分離した。

最初に溶出されたジアステレオマー: (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-
-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピ
リジン-2-イル}-N-[(4R)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]
プロパ-2-エンアミド

15 収量195 mg、収率17.4%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.40 (8H, m), 1.80-2.30 (6H, m), 2.59 (3H,
s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.23 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.19-4.2
4 (1H, m), 5.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.
68-7.26 (7H, m).

20 IR (KBr) cm⁻¹: 3268, 2215, 1661, 1622, 1588, 1553, 1507, 1427, 13
31, 1262, 1198, 735, 748.

後に溶出されたジアステレオマー: (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-
-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ
ジン-2-イル}-N-[(4S)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]プ
25 ロパ-2-エンアミド

収量145 mg、収率12.9%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 -1.36 (8H, m), 1.76-2.29 (6H, m), 2.59 (3
H, s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.16 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.19-
4.23 (1H, m), 5.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.1 Hz),

6.71-7.26 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3268, 2215, 1661, 1620, 1588, 1549, 1507, 1449, 1427, 1368, 1331, 1262, 1198, 750, 733.

参考例 20

- 5 1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

1) (4-フルオロフェニル)(フェニル)メチルホルムアミド

- 10 4-フルオロベンゾフェノン (15.0 g, 75.0 mmol), ギ酸アンモニウム (38.5 g, 610 mmol) 混合物を 170 °C で 10 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として得た。

収量 13.2 g、収率 76.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.22-6.33 (2H, m), 6.96-7.40 (9H, m), 8.30 (1H, s).

- 15 IR (KBr) cm^{-1} ; 3264, 1661, 1605, 1508, 1383, 1225, 1159, 829, 700.

(2) 1-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルメタンアミン

- 20 (4-フルオロフェニル)(フェニル)メチルホルムアミド (13.1 g, 57.1 mmol), 濃塩酸 (80 ml), メタノール (160 ml) の混合液を 90 °C で 3 時間攪拌し、室温まで冷却後、6 N 水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去すると目的物が油状物として得られた。

収量 11.4 g、収率 99.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.20 (1H, s), 6.94-7.37 (9H, m).

- 25 IR (KBr) cm^{-1} ; 3061, 1603, 1507, 1453, 1223, 1157, 843, 783, 700.

(3) 2-([(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]アミノ)メチレン)ブタンジニトリル

ホルミルスクシノニトリル カリウム塩 (7.26 g, 49.7 mmol), 1-(4-フルオロフェニル)-1-フェニルメタンアミン (11.0 g, 54.7 mmol) の水 (2

0 ml) 溶液に、室温で酢酸 (20 ml) を加え、100 °C で 30 分間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を氷水に注ぎ、炭酸カリウムで塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物を固体として得た。

5 収量14.0 g、収率99.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.12-3.17 (2H, m), 5.34-5.39 (1H, m), 5.55-5.58 (1H, m), 6.73-7.44 (10H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3316, 2195, 1645, 1603, 1508, 1225, 1159, 833, 700.

10 (4) 5-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-1H-ピロール-3-カルボニトリル

2-({[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]アミノ}メチレン)ブタンジニトリル (13.9 g, 47.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) とエタノール (50 ml) 溶液に、カリウムエトキシド (7.05 g, 83.8 mmol)

15 を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、目的物を油状物として得た。

収量13.8 g、収率99.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (2H, bs), 5.80 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.94-7.42 (9H, m).

20 IR (KBr) cm^{-1} ; 3385, 2220, 1605, 1508, 1227, 1159, 819, 700.

(5) 1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

25 5-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-1H-ピロール-3-カルボニトリル (13.7 g, 47.0 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液にアセチルアセトン (5.66 g, 56.6 mmol) と濃塩酸 (2.0 ml) を順に加え、3 時間加熱還流し、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル、ヘキサンから再結晶した。

収量10.0 g、収率59.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.72 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.03–7.46 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2220, 1588, 1524, 1508, 1449, 1408, 1393, 1227, 1196, 1161, 739, 700.

実施例 7 6

(2E)-3-{3-シアノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド

- 10 (1) 1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

ジイソプロピルアミン (4.46 ml, 34.0 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に -78°C で 1.6 N ブチルリチウム ヘキサン溶液 (21.3 ml, 34.0 mmol) を加え、 -78°C で 15 分間攪拌した。この溶液に -78°C で 1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (9.35 g, 26.3 mmol) を滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した。ジメチルホルムアミド (5.26 ml, 68.0 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物を固体として得た。

収量9.64 g、収率95.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 2.77 (3H, s), 6.95–7.34 (10H, m), 8.15 (1H, s), 10.03 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2224, 1682, 1590, 1447, 1424, 1229, 1161, 829, 733, 700.

(2) (2E)-3-{3-シアノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エチル 1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (9.50 g, 24.8 mmol),

ホスホノ酢酸 トリエチル (6.35 g, 28.3 mmol) の DMF (100 ml) に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 1.13 g, 28.3 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル、ヘキサンから再結晶した。

収量 7.500 g、収率 66.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.92–7.41 (11H, m), 8.00 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2216, 1715, 1634, 1591, 1510, 1311, 1264, 1233, 1182, 1030, 735, 700.

(3) (2E)-3-{3-シアノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸

(2E)-3-{3-シアノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エチル (7.40 g, 17.0 mmol) のエタノール (70 ml), THF (80 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (34 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、目的物が固体として得られた。これを酢酸エチル、ヘキサンから再結晶した。

収量 4.26 g、収率 58.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 2.76 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.94–7.50 (11H, m), 8.01 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3031, 2218, 1694, 1628, 1591, 1510, 1435, 1233, 1161, 735.

(4) (2E)-3-{3-シアノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-1-[(4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル]-4,6-

ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (1.00 g, 2.35 mmol) の THF (10 ml) 溶液に DMF (0.10 ml), オキサリルクロリド (0.246 ml, 2.82 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン (4
5 55 mg, 3.53 mmol), トリエチルアミン (1.09 ml, 7.81 mmol), THF (10 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間時間、室温で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル、ヘキサンから再結晶し、目的物を固体として得た。

10 収量1.04 g、収率82.5%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17-1.42 (8H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.62-3.74 (2H, m), 4.14-4.22 (1H, m), 5.48 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.73-7.46 (12H, m), 7.99 (1H, s).

15 IR (KBr) cm^{-1} ; 3285, 2215, 1661, 1622, 1591, 1547, 1510, 1333, 1231, 1195, 735.

参考例 2 1

1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(1) ビス(4-フルオロフェニル)メチルホルムアミド

20 4,4'-ジフルオロベンゾフェノン (15.0 g, 68.7 mmol), ギ酸アンモニウム (35.3 g, 559 mmol) 混合物を 170 °C で 10 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として得た。
収量14.0 g、収率82.4%

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.19-6.29 (2H, m), 6.98-7.20 (8H, m), 8.28 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3268, 1661, 1605, 1508, 1227, 1159, 1015, 833, 554.

(2) 1,1-ビス(4-フルオロフェニル)メタンアミン

ビス(4-フルオロフェニル)メチルホルムアミド (13.9 g, 56.2 mmol), 濃塩酸 (80 ml), メタノール (160 ml) の混合液を 90 °C で 1.5 時間攪拌し、室温まで冷却後、6 N 水酸化ナトリウム水溶液 (170 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウム
5 で乾燥し、溶媒を減圧下留去すると目的物が油状物として得られた。

収量 11.5 g、収率 93.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.19 (1H, s), 6.95-7.02 (4H, m), 7.24-7.34 (4H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3050, 1601, 1507, 1223, 1155, 833, 762.

10 (3) (2E)-2-([ビス(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ)メチレン)ブタンジニトリル

ホルミルスクシノニトリル カリウム塩 (6.67 g, 45.6 mmol), 1,1-ビス(4-フルオロフェニル)メタンアミン (11.0 g, 50.2 mmol) の水 (19 ml) 溶液に、室温で酢酸 (19 ml) を加え、100 °C で 30 分間攪拌し、溶媒
15 を減圧下留去した。残渣を氷水に注ぎ、炭酸カリウムで塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物を油状物として得た。

収量 14.0 g、収率 99.3%

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.25 (2H, s), 5.41-5.48 (1H, m), 5.66 (0.5H, s), 5.68 (0.5H, s), 6.84 (0.5H, m), 6.91 (0.5H, s), 7.15-7.37 (8 H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3312, 2197, 1645, 1603, 1508, 1227, 1159, 837.

(4) 5-アミノ-1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロール-3-カルボニトリル

25 (2E)-2-([ビス(4-フルオロフェニル)メチル]アミノ)メチレン)ブタンジニトリル (13.9 g, 45.1 mmol) のテトラヒドロフラン (48 ml) とエタノール (48 ml) 溶液に、カリウムエトキシド (6.67 g, 79.2 mmol) を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧

留去し、目的物を油状物として得た。収量12.9 g、収率92.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98 (2H, bs), 5.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.97-7.13 (8H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3329, 2220, 1605, 1508, 1229, 1159, 828, 795, 785.

5 (5) 1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

5-アミノ-1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1H-ピロール-3-カルボニトリル (13.9 g, 45.1 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液にアセチルアセトン (5.02 g, 50.2 mmol) と濃塩酸 (2.0 ml) を順に加え、3 時間加熱還流し、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、目的物を固体として得た。

収量12.6 g、収率80.8%

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 2.72 (3H, s), 6.90 (1H, s), 7.04-7.08 (8H, m), 7.42 (2H, d, $J = 4.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2220, 1605, 1588, 1508, 1406, 1387, 1231, 1196, 1159, 841, 772, 733.

実施例 7 7

20 (2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド

(1) 1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

25 ジイソプロピルアミン (5.27 ml, 40.2 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に -78°C で 1.6 N ブチルリチウム ヘキサン溶液 (25.1 mmol, 40.2 mmol) を加え、 -78°C で 15 分間攪拌した。この溶液に -78°C で 1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (11.6 g, 31.1 mmol) を滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した。ジメチルホルムアミド (6.23 ml, 80.4 mmol)

を加え、室温で 1.5 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、目的物を固体として得た。

収量 11.7 g、収率 93.6%

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 2.77 (3H, s), 6.94–7.31 (9H, m), 8.12 (1H, s), 10.01 (1H, s) .

IR (KBr) cm^{-1} ; 2224, 1682, 1605, 1508, 1445, 1422, 1229, 1161, 828, 731.

10 (2) (2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エチル

1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-ホルミル-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル (10.7 g, 26.7 mmol), ホスホノ酢酸 トリエチル (6.85 g, 30.5 mmol) の DMF (100 ml) に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 1.22 g, 30.5 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチル、ヘキサンから再結晶した。
収量 3.20 g、収率 25.4%

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.56 (3H, s), 2.76 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 6.75–7.40 (11H, m), 7.94 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2218, 1634, 1605, 1591, 1510, 1431, 1314, 1264, 1232, 1182, 1161, 1034, 866, 837, 801, 735.

25 (3) (2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸エチル (3.00 g, 6.36 mmol) のエタノール (28 ml), THF (20 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナ

トリム水溶液 (13 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去すると、目的物が固体として得られた。これを酢酸エチル、ヘキサンから再結晶した。

5 収量 2.69 g、収率 95.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 2.77 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.95–7.26 (8H, m), 7.45 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.96 (1H, s).

10 IR (KBr) cm^{-1} ; 2926, 2215, 1694, 1628, 1605, 1591, 1508, 1439, 1414, 1277, 1229, 1161, 974, 908, 866, 798, 737.

(4) (2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド

15 (2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.677 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.071 ml, 0.813 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン (175 mg, 1.35 mmol), トリエチルアミン (0.313 ml, 2.25 mmol), THF (2 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。

収量 177 mg、収率 47.1%

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18–1.40 (8H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.69–3.77 (2H, m), 4.16–4.21 (1H, m), 5.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.92–7.26 (9H, m), 7.44 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.94 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3289, 2216, 1661, 1607, 1510, 1333, 1231, 1159, 73

3.

実施例 7 8

1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-4,6-ジメチル-2-[(1E)-3-モルホリン-4-イル-3-オキソプロパ-1-エニル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (250 mg, 0.570 mmol) の THF (2.5 ml) 溶液に DMF (0.025ml), オキザリルクロリド (0.060 ml, 0.680 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をモルホリン(0.0985 ml, 1.13 mmol), トリエチルアミン (0.314 ml, 2.26 mmol) THF (2.5 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶し、目的物を固体として得た。

収量207 mg、収率71.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.54-3.75 (8H, m), 6.93-7.48 (11H, m), 7.92 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 2215, 1651, 1607, 1510, 1441, 1229, 1117, 839, 797, 729.

実施例 7 9

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (250 mg, 0.570

mmol) の THF (2.5 ml) 溶液に DMF (0.025ml), オキザリルクロリド (0.060 ml, 0.680 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン 塩酸塩 (136 mg, 1.13 mmol), トリエチルアミン (0.472 ml, 3.39 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。これをヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

10 収量200 mg、収率66.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 -1.58 (2H, m), 1.87-1.92 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.42-3.50 (2H, m), 3.94-4.05 (3H, m), 5.56 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.91-7.21 (9H, m), 7.43 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.92 (1H, s).

15 IR (KBr) cm^{-1} ; 3277, 2924, 2216, 1661, 1607, 1549, 1510, 1231, 1161, 1013, 837, 801, 733.

実施例 80

1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-2-{(1E)-3-[2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-3-オキソプロパ-1-エニル}-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (200 mg, 0.451 mmol) の THF (2 ml) 溶液に DMF (0.020ml), オキザリルクロリド (0.0471 ml, 0.540 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を シス-2,6-ジメチルモルホリン (104 mg, 0.900 mmol), トリエチルアミン (0.251 ml, 1.80 mmol), THF (2 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

収量180 mg、収率74.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19-1.22 (6H, m), 2.35-2.43 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.81-2.89 (1H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.79 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.43 (1H, d, J = 13.5 Hz), 6.92 (1H, s), 6.99-7.40 (10H, m), 7.90 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 2213, 1651, 1607, 1591, 1510, 1449, 1231, 1173, 1161, 1101, 1084, 835, 799, 731.

実施例 8 1

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,3-ジメチルブチル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (200 mg, 0.451 mmol) の THF (2 ml) 溶液に DMF (0.020ml), オキザリルクロリド (0.0471 ml, 0.540 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 3,3-ジメチルブチルアミン (121 mg, 0.900 mmol), トリエチルアミン (0.251 ml, 1.80 mmol), THF (2 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

収量190 mg、収率74.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93 (9H, s), 1.40-1.46 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.28-3.36 (2H, m), 5.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.91 (1H, s), 6.97-7.22 (8H, m), 7.42 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.91 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 3279, 2216, 1661, 1607, 1559, 1510, 1333, 1319, 1231, 1161, 837, 802, 735.

実施例 8 2

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(tert-ブチル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-3-シアノ-4,6-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (200 mg, 0.451 mmol) の THF (2 ml) 溶液に DMF (0.020 ml), オキサリルクロリド (0.0471 ml, 0.540 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を tert-ブチルアミン (0.0945 ml, 0.900 mmol), トリエチルアミン (0.251 ml, 1.80 mmol), THF (2 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

収量158 mg、収率70.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (9H, s), 2.54 (3H, s), 2.74 (3H, s), 5.43 (1H, s), 6.62 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.90 (1H, s), 6.97-7.20 (8H, m), 7.36 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.84 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹; 3303, 2216, 1665, 1623, 1591, 1510, 1229, 1159, 735.

実施例 8 3

メチル N-((2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エノイル)-D-アラニナート

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をD-アラニン メチルエステル 塩酸塩 (226 mg, 1.62 mmol), トリエチルアミン (0.676 ml, 4.86 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

収量75.0 mg、収率20.4%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.01-2.30 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.87-3.14 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 6.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.97-7.28 (7H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3300, 2215, 1744, 1674, 1624, 1590, 1539, 1507, 1451, 1435, 1327, 1206, 1155, 978, 912, 733.

10 実施例 8 4

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-ピリジン-4-イルプロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を4-アミノピリジン (152 mg, 1.62 mmol), トリエチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物を固体として得た。

収量181 mg、収率50.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.40 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.92-3.24 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.74-7.55 (9H, m), 8.25 (1H, bs), 8.49 (2H, d, J = 6.2 Hz).

IR (KBr) cm⁻¹; 3274, 2215, 1696, 1626, 1593, 1528, 1508, 1427, 1337, 1175, 748, 731.

実施例 8 5

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-ピリジン-3-イルプロパ-2-エンアミド

- 5 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を3-アミノピリジン (152 mg, 1.62 mmol), トリエチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、目的物を固体として得た。

- 15 収量201 mg、収率55.7%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.99-2.41 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.18 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.69-7.42 (8H, m), 8.21-8.35 (3H, m), 8.64 (12H, d, J = 2.2 Hz).

- IR (KBr) cm⁻¹; 3304, 2215, 1684, 1624, 1590, 1551, 1483, 1427, 1337, 1319, 1283, 1194, 1177, 748, 733.

実施例 8 6

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(2-メトキシ-1-メチルエチル)プロパ-2-エンアミド

- 25 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を2-アミノ-1-メトキシプロパン (0.171 ml, 1.

62 mmol), トリエチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、目的物を固体として得た。
5 収量 71.0 mg、収率 19.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.01-2.27 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.88-3.16 (2H, m), 3.35-3.44 (5H, m), 4.14-4.25 (1H, m), 5.92 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.65-7.28 (7H, m).
10

IR (KBr) cm^{-1} ; 3283, 2215, 1663, 1622, 1590, 1541, 1508, 1451, 1327, 1264, 1217, 1107, 974, 912, 748, 733.

実施例 87

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-シクロヘキシルプロパ-2-エンアミド
15

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシクロヘキシルアミン (0.185 ml, 1.62 mmol), トリエチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、目的物を固体として得た。
20 25

収量 190 mg、収率 51.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03-2.32 (14H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.87-3.24 (2H, m), 3.71-3.91 (1H, m), 5.56 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),

6.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65-7.28 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3270, 2932, 2215, 1661, 1622, 1590, 1543, 1508, 1451, 1427, 1327, 1217, 1204, 910, 733.

実施例 8 8

- 5 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-フェニルプロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
10 00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアニリン (0.157 ml, 1.62 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽
15 出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、目的物を固体として得た。

収量240 mg、収率66.3%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.33 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s),
20 2.89-3.24 (2H, m), 3.65 (1H, bs), 6.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.675-7.63 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3306, 2944, 2213, 1669, 1624, 1601, 1549, 1499, 1443, 1337, 1258, 1177, 908, 748, 733, 693.

実施例 8 9

- 25 (2E)-N-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3

00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を4-アミノ-2-クロロピリジン (209 mg, 1.62 mmol), トリエチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、
5 氷冷下加え、氷冷下 1 時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製し、目的物を固体として得た。

収量36.0 mg、収率9.3%

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.36 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.92-3.20 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 7.8Hz), 6.77-7.36 (8H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.4 Hz).
IR (KBr) cm⁻¹; 3300, 2215, 1698, 1626, 1586, 1506, 1429, 1381, 1323, 1265, 1173, 1127, 731.

15 実施例 90

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
20 00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を4-アミノメチルピリジン (175 mg, 1.62 mmol), トリエチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol) THF (3 ml) 溶液に、氷冷
25 下加え、氷冷下 1 時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル) で精製し、目的物を固体として得た。

収量287 mg、収率77.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96–2.31 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.87–3.16 (2H, m), 4.51 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.28 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.67–7.28 (9H, m), 8.54 (2H, d, $J = 4.2$ Hz).

5 IR (KBr) cm^{-1} ; 3270, 2215, 1663, 1622, 1590, 1564, 1553, 1507, 1427, 1327, 1264, 1221, 910, 731.

実施例 9 1

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(1-エチルプロピル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を3-アミノペンタン (141 mg, 1.62 mmol), トリエチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製し、目的物を油状物として得た。

収量224 mg、収率62.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (6H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.27–1.58 (4H, m), 2.05–2.33 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.87–3.18 (2H, m), 3.78–3.89 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65–7.28 (7H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3287, 2215, 1661, 1622, 1590, 1545, 1507, 1427, 1327, 1262, 1219, 976, 909, 733.

実施例 9 2

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタ

レン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
5 00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリル
クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣を3,4-ジメトキシアニリン (248 mg, 1.62 mmol),
ピリジン(0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、
氷冷下 1 時間,室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
10 抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を
減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:
酢酸エチル=2:1) で精製し、目的物を固体として得た。

収量234 mg、収率57.4%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.35 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s),
15 2.88-3.26 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.49 (1H, d, J =
7.6Hz), 6.67 -7.44 (11H, m).

IR (KBr) cm⁻¹; 3293, 2215, 1663, 1613, 1591, 1551, 1514, 1427, 1319,
1260, 1235, 1217, 1028, 912, 733.

実施例 9 3

20 3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-
イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメトキシフェニル)
プロパンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-
イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメトキシフェニル)
25 プロパ-2-エンアミド (170 mg, 0.336 mmol), 10% パラジウム炭素 (20 mg),
THF (3 ml), メタノール (3 ml) 混合液を水素雰囲気下、4 時間攪拌した。
不溶物をろ去し、ろ液を濃縮し、目的物を固体として得た。

収量150 mg、収率87.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.34 (6H, m), 2.55 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.87-3.23 (4H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.60-7.22 (9H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3333, 2213, 1669, 1609, 1593, 1514, 1451, 1404, 1260, 1235, 1028, 912, 733.

実施例 9 4

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をp-アニシジン (199 mg, 1.62 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。これをヘキサン、酢酸エチルから再結晶した。

収量318 mg、収率82.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98-2.31 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.23 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.66-7.60 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3308, 2213, 1665, 1624, 1605, 1590, 1549, 1510, 1427, 1319, 1246, 1173, 1036, 829, 748, 731.

実施例 9 5

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-フルオロフェニル)

ル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
5 クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣を4-フルオロアニリン (0.153 ml, 1.62 mmol),
ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷
冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽
10 出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減
圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:
酢酸エチル= 5 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。これをヘキサ
ン、酢酸エチルから再結晶した。

収量238 mg、収率63.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.98-2.32 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.76 (3H, s),
15 2.90-3.18 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69-7.64 (12H, m).
IR (KBr) cm⁻¹ ; 3308, 2215, 1667, 1626, 1588, 1508, 1427, 1406, 1
339, 1319, 1215, 1179, 835, 748, 733.

実施例 9 6

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
20 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3-メトキシフェニ
ル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
25 クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣をm-アニシジン (0.182 ml, 1.62 mmol), ピリジ
ン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2
時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。

収量214 mg、収率55.6%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.99-2.29 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s),
5 2.86-3.26 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.62-
7.41 (11H, m), 8.05 (1H, s).

IR (KBr) cm⁻¹ ; 3312, 2215, 1669, 1613, 1553, 1493, 1454, 1431, 1
321, 1287, 1260, 1215, 1182, 1155, 1125, 1042, 974, 910, 858, 77
7, 733, 687, 673.

10 実施例 9 7

(2E)-N-ベンジル-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒ
ドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-
エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
15 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣をベンジルアミン(0.176 ml, 1.62 mmol), トリ
エチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、
20 氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を
減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ
ン：酢酸エチル=5 : 1) で精製し、目的物を粉末として得た。

収量95.0 mg、収率25.5%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.32 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.74 (3H, s),
25 2.90-3.18 (2H, m), 4.79 (1H, d, J = 5.6 Hz), 5.87 (1H, bs), 6.50
(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.70-7.34 (12H, m).

IR (KBr) cm⁻¹ ; 3270, 2215, 1661, 1622, 1588, 1549, 1495, 1454, 1
427, 1325, 1263, 1221, 912, 737.

実施例 9 8

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド

- 5 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 3,4-ジメチルアニリン (117 mg, 0.698 mmol),
- 10 ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=5 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。

- 15 収量123 mg、収率34.7%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.04-2.34 (10H, m), 2.58 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.88-3.25 (2H, m), 6.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.66-7.40 (11H, m). IR (KBr) cm⁻¹ ; 3318, 2215, 1665, 1618, 1593, 1541, 1505, 1449, 1427, 1400, 1325, 1258, 1215, 1196, 912, 731.

20 実施例 9 9

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド

- (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 4-トルイジン (104 mg, 0.968 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 1
- 25

時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、目的物を固体として得た。

5 収量140 mg、収率46.8%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.35 (7H, m), 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.89-3.20 (2H, m), 6.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.68-7.46 (12H, m).
IR (KBr) cm^{-1} ; 3306, 2215, 1669, 1624, 1605, 1591, 1541, 1427, 1404, 1337, 1258, 1246, 1258, 1177, 818, 747, 733.

10 実施例 100

(2E)-N-(4-クロロフェニル)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
15 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 4-クロロアニリン (123 mg, 0.968 mmol),
ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷
20 冷下 1 時間、室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、目的物を固体として得た。

収量117 mg、収率30.2%

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.33 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.91-3.28 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.69-7.65 (12H, m).
IR (KBr) cm^{-1} ; 3310, 2215, 1669, 1624, 1595, 1541, 1493, 1429, 1400, 1337, 1258, 1244, 1174, 1092, 829, 733.

実施例 101

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
5 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 4-トリフルオロメチルアニリン (0.121 ml, 0.968 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷
10 冷下加え、氷冷下 1 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。
収量46.0 mg、収率11.1%

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.33 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.91-3.28 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.69-7.79 (12H, m).
IR (KBr) cm⁻¹ ; 3297, 2215, 1671, 1607, 1545, 1427, 1410, 1323, 1260, 1171, 1125, 1115, 1067, 843, 748.

実施例 102

20 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(2-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
25 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 2-アニシジン (0.109 ml, 0.968 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製し、目的物を固体として得た。

収量274 mg、収率59.4%

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96–2.35 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.88–3.20 (2H, m), 3.90 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.67–7.42 (10H, m), 7.91 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3314, 2215, 1682, 1626, 1591, 1532, 1485, 1462, 1435, 1339, 1318, 1256, 1219, 1173, 1117, 1028, 748, 733.

10 実施例 103

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-シアノフェニル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
15 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 4-アミノベンゾニトリル (119 mg, 0.968 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、
20 氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、目的物を固体として得た。これを酢酸エチルから再結晶した。

25 収量190 mg、収率41.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97–2.32 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.91–3.19 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.70–7.43 (7H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.14 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3312, 2222, 1694, 1624, 1595, 1532, 1510, 1427, 1

408, 1337, 1258, 1177, 1127, 841, 748, 731.

実施例 104

(2E)-N-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-
[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ
5 ジン-2-イル}プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
10 を減圧下留去した。残渣を 4-アミノアセトアニリド (145 mg, 0.968 mmol),
ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、
氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を
減圧下留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶した。

15 収量190 mg、収率39.0%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.34 (7H, m), 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s),
2.77-3.20 (2H, m), 6.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.68-7.54 (13H, m).
IR (KBr) cm⁻¹ ; 3274, 2215, 1665, 1615, 1566, 1512, 1427, 1404, 1
319, 1258, 733.

20 実施例 105

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-イソプロピル
フェニル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
25 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣を 4-イソプロピルアニリン (130 mg, 0.968 mmol),
ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol) THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、

氷冷下 2 時間, 室温で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=10 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。

5 収量 303 mg、収率 76.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.97-2.34 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.81-3.19 (3H, m), 6.49 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.67-7.48 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3301, 2957, 2215, 1667, 1624, 1603, 1593, 1541, 1514, 1427, 1337, 1258, 1184, 910, 835, 747, 733.

実施例 106

4-[(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エノイル)アミノ]安息香酸エチル

15 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (300 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 4-アミノ安息香酸 エチル (160 mg, 0.968 mmol),

20 ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=10 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。

25 収量 361 mg、収率 86.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.04-2.32 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.20 (2H, m), 4.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69-7.43 (7H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3314, 2215, 1715, 1692, 1626, 1599, 1537, 1424, 1408, 1339, 1277, 1256, 1173, 1107, 772, 748, 733.

実施例 107

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
5 レン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-メチル-N-フェニル
プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
10 クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣を N-メチルアニリン (104 mg, 0.968 mmol),
ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷
冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽
出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減
15 圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:
酢酸エチル=9 : 1) で精製し、目的物を粉末として得た。

収量274 mg、収率73.9%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01-2.29 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.65 (3H, s),
2.88-3.20 (2H, m), 3.35 (3H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.60-
20 7.50 (12H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2213, 1655, 1615, 1593, 1495, 1431, 1373, 1316, 1271, 1123, 748, 733, 700.

実施例 108

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
25 レン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3-メチルフェニ
ル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル

クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 3-トルイジン (104 mg, 0.968 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

5 抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=10 : 1) で精製し、目的物を粉末として得た。

収量256 mg、収率69.0%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.34 (7H, m), 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s),
10 2.89-3.20 (2H, m), 6.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.67-7.48 (12H, m).
IR (KBr) cm⁻¹ ; 3303, 2215, 1667, 1591, 1557, 1489, 1429, 1327, 1258, 1199, 747, 733.

実施例 109

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタ
15 レン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシ-3-
メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリル
20 クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣を 4-ヒドロキシ-3-メトキシアニリン (135 mg,
0.968 mmol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷
冷下加え、氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢
酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
25 し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン: 酢酸エチル=2 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。

収量140 mg、収率35.3%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.01-2.32 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.77 (3H, s),
2.88-3.20 (2H, m), 3.90 (3H, s), 5.50 (1H, s), 6.49 (1H, d, J =

7.8 Hz), 6.71-7.51 (11H, m).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3310, 2215, 1663, 1620, 1587, 1557, 1512, 1451, 1258, 1208, 1125, 733.

実施例 1 1 0

- 5 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
10 00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキサリルクロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジルアミン 塩酸塩 (183 mg, 0.968 mmol), ジイソプロピルエチルアミン (0.737 ml, 4.24 mmol), THF (2 ml) 溶液に、氷冷下加え、氷冷下 2 時間、室温で 1
15 2時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1 : 1)で精製し、目的物を固体として得た。

収量94.0 mg、収率23.0%

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-2.32 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.88-3.18 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.69 (1H, s), 6.04 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.65-7.33 (10H, m).

- IR (KBr) cm^{-1} ; 3274, 2215, 1661, 1622, 1590, 1516, 1451, 1429, 1325, 1273, 1206, 1155, 1125, 1036, 910, 733.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 507$

実施例 1 1 1

(2E)-N-ブチル-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エ

ンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
5 クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣を ブチルアミン (70.8 mg, 0.968 mmol), トリ
エチルアミン (0.451 ml, 3.24 mmol), THF (2 ml) 溶液に、氷冷下加え、
氷冷下 2 時間, 室温で 12時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで
抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を
10 減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ
ン：酢酸エチル=2 : 1) で精製し、目的物を固体として得た。

収量200 mg、収率58.1%

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.22-1.55 (4H, m), 2.
01-2.32 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.88-3.18 (2H, m),
15 3.30 (2H, q, J = 6.6 Hz), 5.68 (1H, s), 6.49 (1H, d, J = 7.8 Hz),
6.65-7.29 (8H, m).

IR (KBr) cm⁻¹ ; 3287, 2215, 1661, 1622, 1588, 1553, 1427, 1327, 1
264, 1219, 748, 733.

[M+H]⁺ = 427

20 実施例 1 1 2

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジフルオロフ
ェニル)プロパ-2-エンアミド

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフ
25 タレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}プロパ-2-エン酸 (3
00 mg, 0.808 mmol) の THF (3 ml) 溶液に DMF (0.03 ml), オキザリル
クロリド (0.0846 ml, 0.970 mmol) を加え、室温で1 時間攪拌し、溶媒
を減圧下留去した。残渣を 3,4-ジフルオロアニリン (125 mg, 0.968 mm
ol), ピリジン (0.262 ml, 3.24 mmol), THF (3 ml) 溶液に、氷冷下加え、

氷冷下 2 時間, 室温で 12 時間攪拌し、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル=10 : 1) で精製し、目的物を粉末として得た。

5 収量 283 mg、収率 72.8%

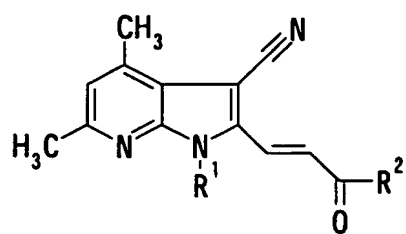
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.32 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.90-3.19 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 6.69-7.75 (10H, m), 7.82 (1H, s).

10 IR (KBr) cm^{-1} ; 3287, 2213, 1688, 1622, 1555, 1516, 1431, 1319, 1261, 1209, 748, 733.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 483$

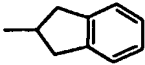
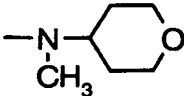
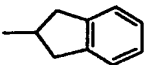
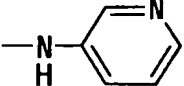
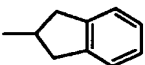
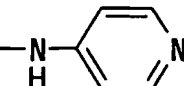
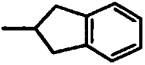
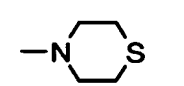
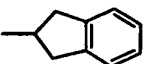
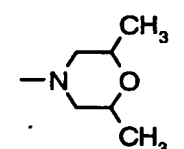
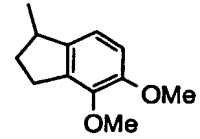
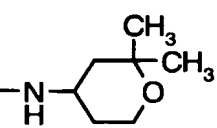
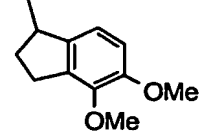
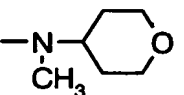
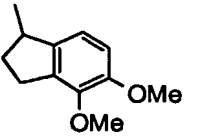
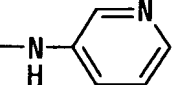
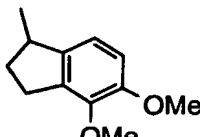
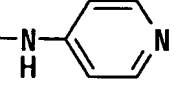
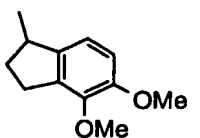
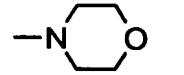
実施例化合物の化学構造式を以下の表に示す。

〔表 1〕

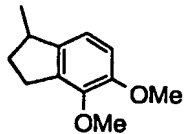
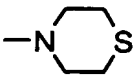
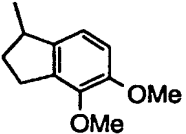
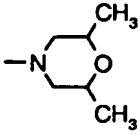
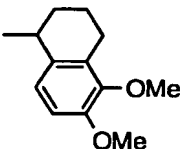
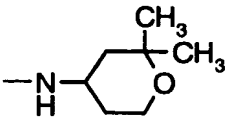
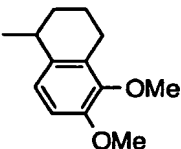
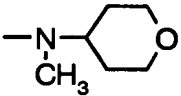
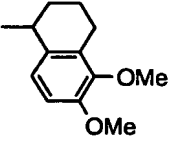
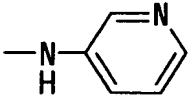
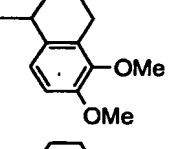
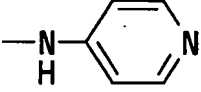
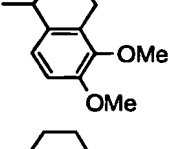
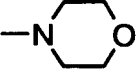
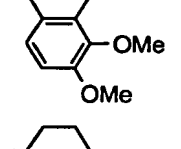
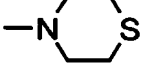
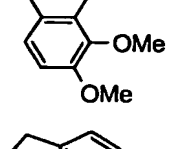
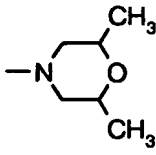
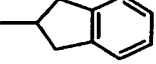
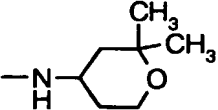


実施例番号	R ¹	R ²
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

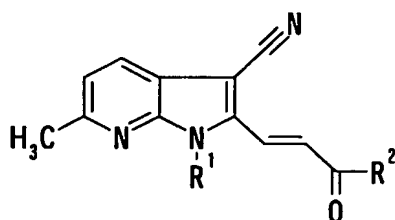
〔表 2〕

9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		

〔表 3〕

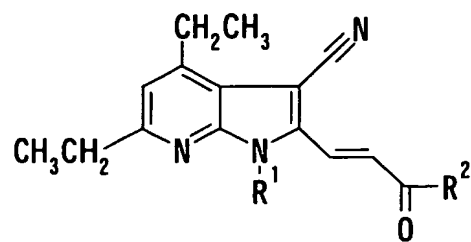
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
42		

〔表 4〕



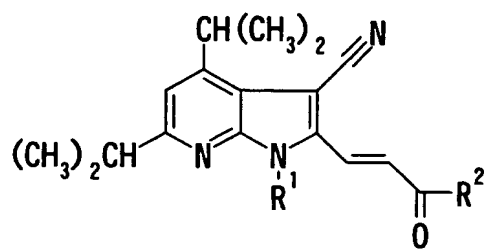
実施例番号	R ¹	R ²
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		

〔表 5〕



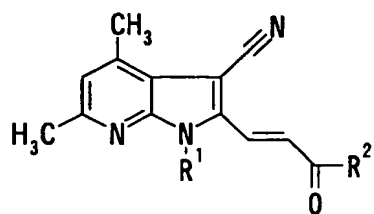
実施例番号	R ¹	R ²
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		

〔表 6〕



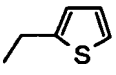
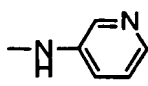
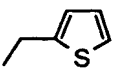
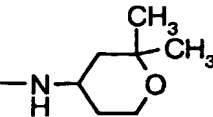
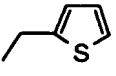
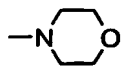
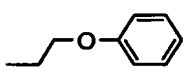
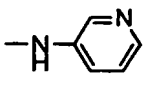
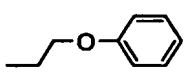
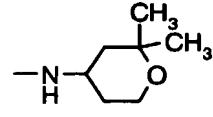
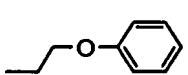
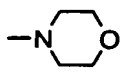
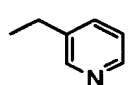
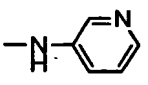
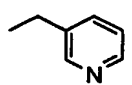
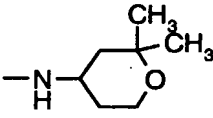
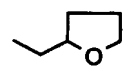
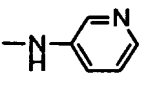
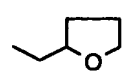
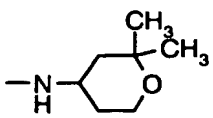
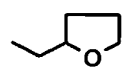
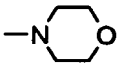
実施例番号	R^1	R^2
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		

〔表 7〕

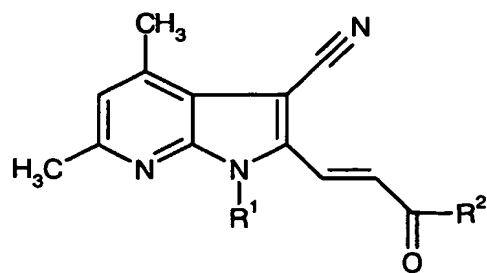


実施例番号	R ¹	R ²
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		

〔表 8〕

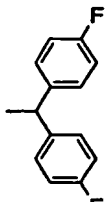
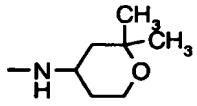
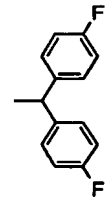
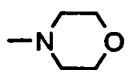
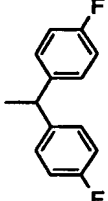
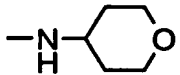
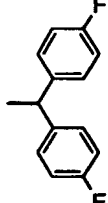
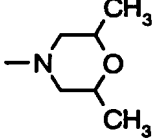
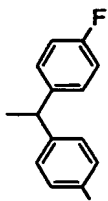
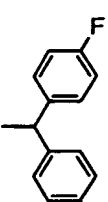
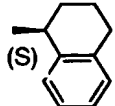
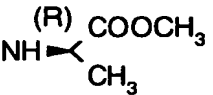
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		

〔表 9〕

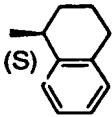
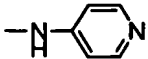
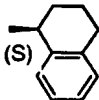
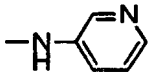
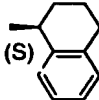
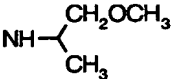
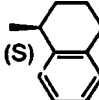
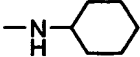

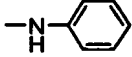
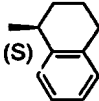
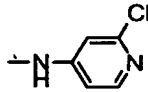
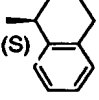
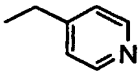
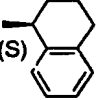

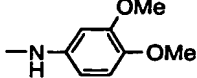


実施例番号	R ¹	R ²
70		NH(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₃
71		
72		
73		
74		
75		
76		

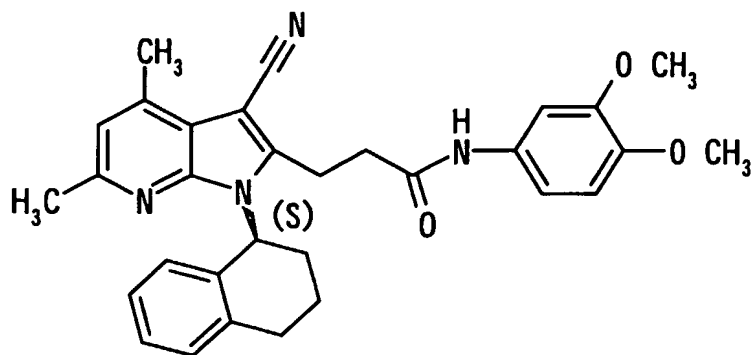
〔表 1 0〕

77		
78		
79		
80		
81		$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
82		$\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$
83		

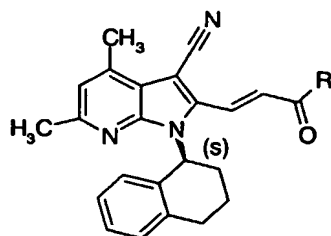
〔表 1 1〕

84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		$\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
92		

実施例 9 3



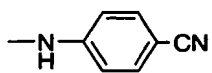
〔表 1 2〕



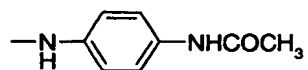
実施例番号	R
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	

〔表 1 3〕

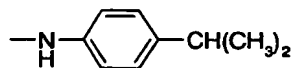
103



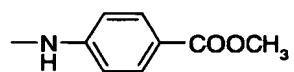
104



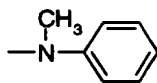
105



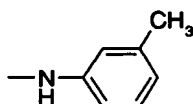
106



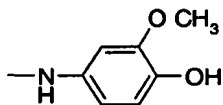
107



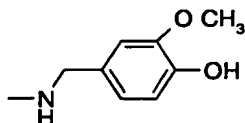
108



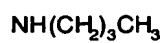
109



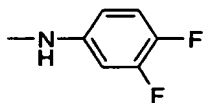
110



111



112



試験例 1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法などに従った。

(1) ラット VR 1 (バニロイド受容体 1) のクローニング

ラット脳 cDNA から PCR 法で VR 1 遺伝子のクローニングを行った。0.5 ng のラット脳 cDNA (宝酒造) を鋳型とし、Caterina MJ らが報告している (Nature 389(6653):816-24(1997)) VR 1 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマー

5' -GGGGAATTCGCCACCATGGAACAACGGGCTAGCTTA-3' [配列番号 1] と

5' -GGGGCGGCCGCTTATTTCTCCCCTGGGACCATGGAATCCTT-3' [配列番号 2]

を各 50 pmol ずつ添加し、KOD DNA Polymerase (東洋紡) を使用して、PCR 反応を Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) を用いて行った (反応条件: 95℃で30秒間、55℃で30秒間、72℃で2分間を35サイクル)。

(2) ラット VR 1 発現用プラスミドの作製

上記で得られた PCR 断片を制限酵素 EcoRI (宝酒造) と NotI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して 2.5 kb の DNA 断片を回収した。その DNA 断片と EcoRI と NotI で消化した動物細胞用発現プラスミド pMSR α neo (W000/44756) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌 JM109 のコンピテントセルを形質転換することでプラスミド pRVR1 を得た。

(3) ラット VR 1 発現用プラスミドの CHO-K1 細胞への導入と発

現

10% ウシ胎児血清 (GIBCO BRL) を含む Ham F12 培地 (GIBCO BRL) を用いてセルカルチャーフラスコ 150 cm² (コーニングコースター) で生育させた CHO-K1 細胞 (ATCC NO.: CCL-61) を 0.5 g/L トリプシン - 0.2 g/L EDTA (GIBCO BRL) で剥がした後、

細胞をPBS (GIBCO BRL) で洗浄して遠心 (1000 rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4 cmギャップのキューベットに 1×10^7 細胞と $15 \mu\text{g}$ のラットVR1発現用プラスミドpRVR1を加え、電圧0.25 kV、キャパシタンス $960 \mu\text{F}$ 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (GIBCO BRL) を $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ になるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 10^4 細胞/mLとなるように希釈して96ウエルプレート (コーニングコースター) に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

ついで、得られたジェネティシン耐性株を96ウエルプレート (コーニングコースター) で培養した。次に培地を吸引除去後、アッセイバッファー (1 mM CaCl_2 , HBSS W/O重炭酸ナトリウム (GIBCO BRL), $0.5\% \text{ BSA}$, 20 mM HEPES (同仁化学), $\text{pH } 7.5$) を $100 \mu\text{L}$ 各ウェルに添加して細胞を2回洗浄した。ついで、 ^{45}Ca (第一化学薬品) を $2.5 \mu\text{Ci}/\text{mL}$ とカプサイシン (和光純薬) を $1 \mu\text{M}$ となるように添加したアッセイバッファーを $100 \mu\text{L}/\text{ウェル}$ 添加し30分間反応を行った。ついで、アッセイバッファーを吸引除去後氷冷したPBS (GIBCO BRL) $100 \mu\text{L}$ で2回洗浄し、マイクロシンチー20 (パッカード) を $150 \mu\text{L}/\text{ウェル}$ で添加し攪拌した。次に、トップカウント (パッカード) で放射活性を測定することで、カプサイシン添加時に細胞内カルシウム濃度が上昇する細胞、RVR1/CHO株を選択した。

25 (4) ヒトVR1のクローニング

ヒト脳 cDNAからPCR法でVR1遺伝子のクローニングを行った。 0.5 ng のヒト脳cDNA (クローンテック, Quick-Clone cDNA) を鋳型とし、Caterina MJ が報告しているVR1遺伝子塩基配列 (WO 99/37675) のVR1遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマー

5' -GGGGAATTGCGCCACCATGAAGAAATGGAGCAGCACAGACTT-3' [配列番号 3]

と

5' -GGGGCGGCCGCTCACTTCTCCCCGGAAGCGGCAGGACTCTT-3' [配列番号 4]

を各 50 pmol ずつ添加し、KOD DNA Polymerase (東洋紡) を使用して、
5 PCR 反応を Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) を用いて
行った (反応条件: 95℃で30秒間、55℃で30秒間、72℃で2分
間を35サイクル)。

(5) ヒトVR1発現用プラスミドの作製

上記で得られたPCR断片を制限酵素EcoRI (宝酒造) とNotI
10 (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して2.5kbのDNA
断片を回収した。そのDNA断片とEcoRIとNotIで消化した動物細胞用発現プラスミド pMSRαneo(WO 00/44756)を混合し、
DNALigation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109
のコンピテントセルを形質転換することでプラスミドpHVR1を得た。

15 (6) ヒトVR1発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

10%ウシ胎児血清 (GIBCO BRL) を含むハムF12培地 (GIBCO BRL)
を用いてセルカルチャーフラスコ150cm² (コーニングコースター)
で生育させたCHO-K1細胞 (ATCC NO.: CCL-61) を0.5
5 g/Lトリプシン-0.2g/L EDTA (GIBCO BRL) で剥がした後、
20 細胞をPBS (GIBCO BRL) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し、
PBSで懸濁した。ついで、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、
下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャッ
プのキュベットに1×10⁷細胞と15μgのラットVR1発現用プラ
スミドpHVR1を加え、電圧0.25kV、キャパシタンス960μF下
25 でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含
むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、
ついで、ジェネティシン (GIBCO BRL) を500μg/mLになるように
加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、10⁴細胞/
mLとなるように希釈して96ウェルプレート (コーニングコースター)

に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。ついで、得られたジェネティシン耐性株を96ウェルプレート（コーニングコースター）で培養した。ついで、培地を吸引除去後、アッセイバッファー（1 mM CaCl_2 , HBSS W/O重炭酸（GIBCO BRL）, 0.5% BSA, 20 mM HEPES（同仁化学）, pH 7.5）を100 μL 各ウェルに添加して細胞を2回洗浄した。次に ^{45}Ca （第一化学薬品）を2.5 $\mu\text{Ci/mL}$ とカプサイシン（和光純薬）を1 μM となるように添加したアッセイバッファーを100 μL /ウェル添加し30分間反応を行った。次に、アッセイバッファーを吸引除去後氷冷したPBS（GIBCO BRL）100 μL で2回洗浄し、マイクロシンチー20（パッカード）を150 μL /ウェルで添加し攪拌した。次に、トップカウント（パッカード）で放射活性を測定することで、カプサイシン添加時に細胞内カルシウム濃度が上昇する細胞、HVR1/CHO株を選択した。

（7）細胞死を指標とした化合物の評価

パニロイドレセプター1を発現している細胞がカプサイシンの存在下で死滅することをCaterina MJ らが報告（Nature 389(6653):816-24(1997)）している。これにもとづいて化合物評価を行った。

96ウェルマイクロプレート（コーニングコースター）に 4×10^4 細胞/ウェルでRVR1/CHO株とHVR1/CHO株をそれぞれ播種し、20時間培養した。次に培地を吸引除去後、10%ウシ胎児血清（GIBCO BRL）を含むハムF12培地（GIBCO BRL）を180 μL 添加した。ついで、試験化合物を終濃度で1 μM になるように添加したアッセイバッファー（ハムF12培地（GIBCO BRL）, 0.5% BSA, 20 mM HEPES（同仁化学）, pH 7.5）を20 μL 各ウェルに添加し、炭酸ガスインキュベーター内で3時間反応を行った。次に、アラマーブルー（和光純薬）を25 μL /ウェル添加し、更に20時間培養した。次にマルチラベルカウンター（ワラックペルトールドジャパン）で励起波長530 nm、蛍光波長590 nmで蛍光を測定し細胞の生存率を求めた。

上記の方法に従って、試験化合物のアゴニスト活性を測定した。その結

果、実施例 7 4 で得られた化合物の $1 \mu\text{M}$ での細胞の生存率は、2 % であった。

この結果から、本発明の化合物は、優れたバニロイド受容体作動薬作用を有することが分かった。

5 試験例 2

マウス眼球滴下試験

4 - 5 週齢の I C R 系雄性マウス（日本エスエルシー）を一群 8 例で用いた。0.01 mL の薬物溶液を眼球に滴下し、目を閉じ続けている時間を測定した。10 秒以上場合を陽性、10 秒以下の場合を陰性として薬物の刺激性を求めた。初回処置の一時間後にカプサイシン溶液（0.3 μg ）を眼球に滴下して刺激性の有無を確認し、化合物の脱感作作用を調べた。薬物の刺激性または脱感作作用の ED_{50} 値を算出した。薬物は 10 % エタノール - 20 % Tween 80 - 70 % 生理食塩水に溶解した。

実施例 7 4 で得られた化合物の ED_{50} 値は、0.55 μg であった。

15 この結果から、本発明の化合物は、優れた脱感作作用を有することが分かった。

試験例 3

ラット膀胱容量に対する作用

20 7 週齢の SD 系雄性ラットを 1 群 6 または 7 例で用いた。薬物の皮下投与 12 時間後に、動物をウレタン麻酔（1.2 g/kg, ip）下で開腹し、膀胱を露出した。0.1 ml/min の流速で生理食塩水を膀胱内に持続注入し排尿反射を確認した後、尿をすべて引き抜き再度生理食塩水の注入を開始し、排尿までの時間を測定し、膀胱容量を算出した。結果を表 1 4 に示す。

〔表 1 4〕

	Dose (mg/kg, sc)	Bladder capacity (mL)
Vehicle	-	0.75 ± 0.19
実施例 5 1	3	1.76 ± 0.37*
	10	1.57 ± 0.23*

* $P \leq 0.025$ v.s. vehicle-treated group (William's test).

この結果から、本発明の化合物は、膀胱容量を増加させ、優れた頻尿・尿失禁予防治療作用を有することが分かった。

試験例 4

5 テイルフリック試験 (Tail-flick test)

5週齢のICR系雄性マウスを1群8例で用いた。55℃に加温した恒温層内の水に尾部を先端より約2 cm浸漬し、尾部を跳ね上げるまでの潜時を測定した。薬物投与前の潜時が2秒以内の動物を選択し用いた。薬物を経口投与し、3、6および24時間後に潜時の測定を行った。カットオフタイムは5秒
10 とした。薬物を0.5%メチルセルローズにて懸濁し、投与容量を20 mL/kg BWとした。結果を表15に示す。

〔表15〕

Time after administration		Latency (sec)			
		Pre	3 h	6 h	24 h
Vehicle		0.67 ± 0.05	0.59 ± 0.02	0.55 ± 0.02	0.63 ± 0.04
実施例 5 1 (mg/kg, po)	10	0.55 ± 0.02	0.85 ± 0.10	0.64 ± 0.04	0.78 ± 0.04
	30	0.70 ± 0.07	2.31 ± 1.13*	2.04 ± 1.15*	3.36 ± 1.02*

* ≤ 0.05 , ** ≤ 0.01 v.s. vehicle-treated group (Dunnett's test).

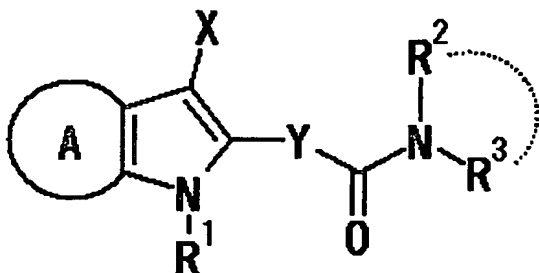
この結果から、本発明の化合物は、優れた鎮痛作用を有することが分
15 かった。

産業上の利用可能性

本発明によれば、バニロイド受容体作動薬活性を有し、過活動膀胱の予防・治療剤、鎮痛剤等の医薬として有用な新規ピロロピリジン誘導体が提供できる。

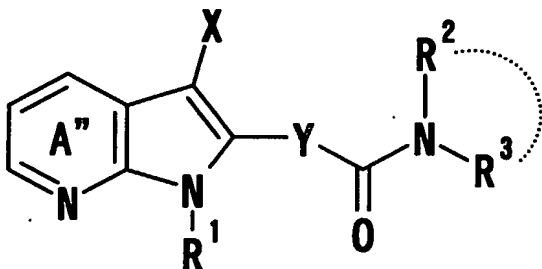
請 求 の 範 囲

1. 式



- 5 [式中、環Aは置換基を有してもよいピリジン環を示し、Xは電子吸引基を示し、Yは置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆鎖状炭化水素基を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R²およびR³は各々独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、あるいはR²およびR³は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよい。]
- 10 で表される化合物またはその塩。

2. 式



- [式中、環A''はC₁₋₄アルキル基およびモノー、ジーまたはトリーハロゲノーC₁₋₄アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を示し、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩である請求項1記載の化合物。

3. Xがニトリル基である請求項1記載の化合物。
4. Yが-CH=CH-または-(CH₂)₂-である請求項1記載の化合物。
- 20 5. R¹が、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲノーC₁₋₄アルキル基およびC₁₋₄アルコキシ基から選ばれる1

ないし 4 個の置換基を各々有していてもよい、(1) ベンゼン環が縮合していてもよい C_{5-7} シクロアルキル基、(2) C_{7-19} アラルキル基、(3) 5 または 6 員複素環 - C_{1-4} アルキル基または (4) C_{6-14} アリールオキシ - C_{1-4} アルキル基である請求項 1 記載の化合物。

- 5 6. R^2 および R^3 が、一方が水素原子または C_{1-4} アルキル基で、他方がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲノ - C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、シアノ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を各々有していてもよい、5 または 6 員複素環基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-19} アラルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、5 または 6 員複素環 - C_{1-4} アルキル基または C_{1-6} アルキル基であるか、または、 R^2 および R^3 が隣接する窒素原子とともに、炭素原子と 1 個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 5 ~ 6 員の含窒素複素環を形成する
15 場合であって、当該含窒素複素環がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、モノー、ジーまたはトリーハロゲノ - C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基および C_{1-4} アルコキシカルボニル基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有してもよいものである請求項 1 記載の化合物。

- 20 7. (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3,4-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド、

- 25 (2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-メチル-N-フェニルプロパ-2-エンアミド、

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(3-メチルフェニ

ル)プロパ-2-エンアミド、

(2E)-3-{3-シアノ-4,6-ジメチル-1-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド、またはそれらの塩。

5 8. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

9. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

10. バニロイド受容体作動薬である請求項9記載の医薬。

11. 局所投与用である請求項10記載のバニロイド受容体作動薬。

10 12. 過活動膀胱の予防・治療剤である請求項10記載のバニロイド受容体作動薬。

13. 鎮痛剤である請求項10記載のバニロイド受容体作動薬。

14. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする過活動膀胱の予防・治療方法。

15 15. 哺乳動物に対して請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする鎮痛方法。

16. 過活動膀胱の予防・治療剤を製造するための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

17. 鎮痛剤を製造するための請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.
<120> Pyrrolopyridine Derivatives and Their Use
5 <130> 3085W00P
<150> JP 2002-202204
<151> 2002-07-11
<160> 4
<210> 1
10 <211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<400> 1
ggggaattcg ccaccaatgga acaacgggct agctta 36
15 <210> 2
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<400> 2
20 ggggcggccg cttatttctc cctgggacc atggaatcct t 41
<210> 3
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
25 <400> 3
ggggaattcg ccaccatgaa gaaatggagc agcacagact t 41
<210> 4
<211> 41
<212> DNA
30 <213> Artificial Sequence
<400> 4
ggggcggccg ctcacttctc cccggaagcg gcaggactct t 41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/5377, 31/541, A61P13/00, 13/02, 13/10, 25/04, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/5377, 31/541,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-513551 A (Afferon Corp.), 04 September, 2001 (04.09.01), Full text & EP 1014957 A	1-13, 16, 17
A	JP 2002-511866 A (Smithkline Beecham PLC), 16 April, 2002 (16.04.02), Full text & EP 1003491 A	1-13, 16, 17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 August, 2003 (07.08.03)

Date of mailing of the international search report
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08791

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14 and 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 and 15 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 8-13, 16, and 17
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08791

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The term "prodrug" used in the claims is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the compounds and medicines of the invention unclear.

Consequently, claims 8-13, 16, and 17 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/5377, 31/541,
A61P13/00, 13/02, 13/10, 25/04, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/5377, 31/541,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-513551 A (アフエロン コーポレイション) 2001. 09. 04, 文献全体 & EP 1014957 A	1-13, 16, 17
A	JP 2002-511866 A (スミスクライン・ビーチャム・パブリック・リミテッド・カンパニー) 2002. 04. 16, 文献全体 & EP 1003491 A	1-13, 16, 17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 08. 03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14, 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 14, 15 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☒ 請求の範囲 8-13, 16, 17 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第 I 欄の 2. について

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲 8-13, 16, 17 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/5377, 31/541, A61P13/00,
13/02, 13/10, 25/04, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 31/5377, 31/541,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-513551 A (Afferon Corp.), 04 September, 2001 (04.09.01), Full text & EP 1014957 A	1-13, 16, 17
A	JP 2002-511866 A (Smithkline Beecham PLC), 16 April, 2002 (16.04.02), Full text & EP 1003491 A	1-13, 16, 17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 August, 2003 (07.08.03)

Date of mailing of the international search report
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08791

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14 and 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 and 15 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☒ Claims Nos.: 8-13, 16, and 17
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08791

Continuation of Box No.1-2 of continuation of first sheet(1)

The term "prodrug" used in the claims is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the compounds and medicines of the invention unclear.

Consequently, claims 8-13, 16, and 17 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.